

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 3 A

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 02.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	98
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	99
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Europaweite und länderspezifische Prävalenz der NMOSD.	36
Tabelle 3-2: Europaweite und länderspezifische Inzidenz der NMOSD	36
Tabelle 3-3: Extrapolation der europäischen Prävalenzen auf AQP4-seropositive (AQP4 ⁺) NMOSD-Patientinnen und -Patienten in Deutschland.....	41
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2023 bis 2028.....	42
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation.....	43
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl von GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab	43
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-11: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis	61
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	71
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	73
Tabelle 3-17: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg	80
Tabelle 3-18: Anweisungen zur Einleitung der Behandlung mit Ravulizumab.....	80
Tabelle 3-19: Ergänzungsdosis Ravulizumab nach PP, PE oder IVIg.....	81
Tabelle 3-20: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.....	82
Tabelle 3-21: Infusionsrate für Ergänzungsdosen von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	82

Tabelle 3-22: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris 300 mg/ 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.....	83
Tabelle 3-23: Infusionsrate für Ergänzungsdosen von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.....	83
Tabelle 3-24: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung	88
Tabelle 3-25: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	95
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	95
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	99

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Pathomechanismen bei NMOSD.	21
Abbildung 3-2: Manifestationsorte der NMOSD.	22
Abbildung 3-3: Diagnostische Kriterien der NMOSD.	25
Abbildung 3-4: NMOSD-Langzeittherapie.	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Azetylcholinrezeptor
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität, (engl.) antibody dependent cellular cytotoxicity
aHUS	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMWF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AQP4	Aquaporin-4
AVP	Apothekenverkaufspreis
AZA	Azathioprin
bzw.	Beziehungsweise
C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9	Komplementfaktor C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9
CBA	Zellbasierter Assay, engl. cell-based assay
CD	engl. cluster of differentiation
CDC	Komplement-abhängige Zytotoxizität, (engl.) complement dependent cytotoxicity
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
DGN	Gesellschaft für Neurologie
d.h.	Das heißt
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDSS	engl. Expanded Disability Status Scale
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur, engl. European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
e.V.	Eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis

h	Stunde, engl. hour
HAP	Handelsabgabepreis
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin 6
IL-6R	Interleukin 6-Rezeptor
IPND	Studiengruppe International Panel for NMO-Diagnosis
IST	Immunsuppressive Therapie
IU	International Unit
IvIg	Intravenöse Immunglobuline
k.A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LETM	Longitudinale extensive transverse Myelitis
mAbs	Monoklonale Antikörper
MAC	Membranangriffskomplex, engl. membrane attack complex
MAH	Zulassungsinhaber, engl. marketing authorisation holder
mind.	Mindestens
mg	Milligramm
mL	Milliliter
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MOGAD	MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MTX	Methotrexat
µg	Mikrogramm
NEMOS	Register der Deutschen Neuromyelitis-Optica-Studiengruppe
NMO	Neuromyelitis-optica
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, engl. neuromyelitis

	optica spectrum disorders
N. opticus	Nervus opticus
ON	Optikusneuritis
PE	Plasmaaustausch
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PP	Plasmapherese
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SGB	Sozialgesetzbuch
s.u.	Siehe unten
UK	United Kingdom
VerfO	Verfahrensordnung
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Ravulizumab (Ultomiris®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind. Ravulizumab wird des Weiteren angewendet zur Behandlung von (1):

- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität und bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden,
- Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens drei Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben und
- Erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung.

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)** für das zur Bewertung vorliegende Anwendungsgebiet, erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind, ist wie folgt:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die Eculizumab (Soliris®), Satralizumab (Enspryng®) und Inebilizumab (Uplizna®) enthält.

- Soliris® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Patienten, die positiv für Anti-Aquaporin-4 (AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen (2).
- Enspryng® wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind (3).
- Uplizna® ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG-)seropositiv sind (4).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2022-B-056) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab hat am 11. Mai 2022 mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)

stattgefunden. Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet NMOSD eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zVT bestimmt (5).

Laut G-BA sollen den Patientinnen und Patienten zur immunsuppressiven Langzeittherapie im Rahmen der klinischen Studie mit Ravulizumab die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen (Multi-Komparator Studie) (5).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Alexion stimmt der vom G-BA vorgeschlagenen zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ grundsätzlich zu.

Die vom G-BA genannten Therapien, die im Rahmen einer „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ den Patientinnen und Patienten der klinischen Studie mit Ravulizumab zur Verfügung stehen sollten, beinhalten zugelassene (Eculizumab) und nicht zugelassene Arzneimittel (Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab), die aus Sicht von Alexion nur teilweise den Kriterien des 5. Kapitels § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA und des § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) entsprechen (6). Nach Betrachtung der aktuell zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet NMOSD stimmt Alexion **Eculizumab** als Therapieoption der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für Ravulizumab zu. Des Weiteren werden mit **Satralizumab** und **Inebilizumab** von Alexion zwei weitere Arzneimittel identifiziert, die eine Zulassung im Anwendungsgebiet haben, und gemäß des 5. Kapitels § 6, Absatz 3 der VerfO des G-BA (6) als Therapieoptionen für die zVT für Ravulizumab herangezogen werden. Die Arzneimittel Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab werden im vorliegenden Anwendungsgebiet von Ravulizumab im Off-Label-Use angewandt. Nach der Zulassung der oben genannten Arzneimittel entspricht der Einsatz von Medikamenten im Off-Label-Use als erste Wahl zur Behandlung der NMOSD nicht mehr dem aktuellen Versorgungsstandard, sodass diese nicht zugelassenen Medikamente (Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab) aus Sicht von Alexion als zVT nicht mehr infrage kommen. Die Bewertung nach den Kriterien des 5. Kapitels § 6 der VerfO des G-BA ist im Folgenden dargestellt (6):

Zu Kriterium 1:

Das Arzneimittel, welches als zVT in Betracht kommt, muss grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. Seit Juli 2022 sind in Deutschland drei Arzneimittel auf dem Markt, die im Anwendungsgebiet NMOSD zugelassen sind: Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab. Mit dem Komplementinhibitor Ravulizumab folgt das vierte Arzneimittel zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind.

Die Anwendungsgebiete der zugelassenen Arzneimittel in der NMOSD sind in Abschnitt 3.1.1 dargestellt.

Vor der Zulassung der oben genannten Arzneimittel wurden aufgrund von Mangel an effektiven Therapien zur Schubprävention von NMOSD-Patientinnen und -Patienten Arzneimittel nach ärztlicher Maßgabe im Off-Label-Use mit wenig qualitativer Evidenz regelhaft eingesetzt. Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab, besitzen weder in Deutschland noch in der Europäischen Union eine Zulassung zur Behandlung von AQP4-seropositiver NMOSD. Des Weiteren wurde vom G-BA keine Ausnahmeregelung bezüglich der beschriebenen Arzneimittel für den Off-Label-Use im Anwendungsgebiet der NMOSD in der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) getroffen, die eine Verordnung im Off-Label-Use legitimieren würde (7). Insbesondere bei solch schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Erkrankungen wie NMOSD sollten nicht zugelassene Therapien kritisch betrachtet werden (8). In der Vergangenheit wurden aus Mangel an Therapieoptionen bei der Behandlung von NMOSD-Patientinnen und -Patienten und Mangel an Verständnis des Pathomechanismus weitere Arzneimittel aus der Multiple Sklerose (MS)-Therapie wie z.B. Interferon- β , Natalizumab, Fingolimod, Glatiramer-Acetat und Alemtuzumab im Off-Label-Use angewendet. Die NMOSD-Patientinnen und -Patienten sprachen in der Regel nicht gut auf solche Therapien an. Stattdessen nahm die Schubrate zu, der Titer der AQP4-Autoantikörper stieg an, weitere Hirnläsionen wurden manifest, das Ausmaß der Behinderung nahm zu oder führte sogar zum frühzeitigen Tod (9-13). Somit kann eine Anwendung von Therapien im Off-Label-Use ohne ausreichende Evidenz weitreichende und irreversible Folgen für die Patientinnen und Patienten haben.

Mit der Zulassung des Komplementinhibitors Eculizumab gab es ab August 2019 die erste zugelassene, hochwirksame Medikation zur Schubvermeidung in der NMOSD. Eculizumab hat sich in der Versorgungsrealität von NMOSD etabliert und wird insbesondere bei hochaktivem Verlauf bzw. nach Therapieversagen der Erstlinientherapie eingesetzt (14). Mit der Zulassung von Satralizumab im Juni 2021 und Inebilizumab im April 2022 haben sich die Therapiemöglichkeiten erweitert und werden sich mit der nun erfolgten Zulassung des Komplementinhibitors Ravulizumab weiterhin verbessern.

Das Kriterium 1 des 5. Kapitels § 6 der Verfo des G-BA (6) wird demnach nur von den zugelassenen Arzneimitteln Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab erfüllt.

Zu Kriterium 2:

Sofern als zVT eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. Eine nicht-medikamentöse Maßnahme kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT nicht infrage, was auch vom G-BA im Beratungsgespräch am 11. Mai 2022 bestätigt wurde (5).

Zu Kriterium 3:

Als zVT sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

Ecilizumab wurde bereits am 20.06.2007 in der Indikation PNH eingeführt. Eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V war demnach nicht erforderlich. Die Marktzulassung für Europa mit Orphan-Drug Status erhielt Ecilizumab zur Behandlung von erwachsenen „NMOSD-Patienten, die positiv für Anti-Aquaporin-4 (AQP4) -Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen“ am 26.08.2019 (15). Die hohe Wirksamkeit von Ecilizumab wurde in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Phase 3-Studie (RCT) unter einer fakultativen immunsuppressiven Begleittherapie nach Behandlungsstandard in beiden Armen nachgewiesen. Ecilizumab zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit im primären Endpunkt (Verringerung des Schubrisikos) (16).

In der frühen Nutzenbewertung wurde Satralizumab am 06.01.2022 vom G-BA über den aufgrund der Zulassung als Orphan-Drug belegten nicht quantifizierbaren Zusatznutzen hinaus mit einem geringen Zusatznutzen gegenüber Placebo bewertet (17-19).

Somit erfüllen Ecilizumab und Satralizumab die Anforderungen des Kriteriums 3 der Verfahrensordnung des G-BA und sind als Teil der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für Ravulizumab anzusehen.

Zu Kriterium 4:

Die zVT soll dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen (5. Kapitel § 6 Verfo G-BA (6)). Dies ist auch in § 2 Abs. 1 des SGB V verankert: Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und der medizinische Fortschritt ist zu berücksichtigen.

In den letzten Jahren wurden das Anwendungsgebiet der AQP4-seropositiven NMOSD betreffend vier randomisierter, kontrollierter, doppelt verblindeter multizentrischer Studien erweitert und drei neue und wirksame Therapien wurden zugelassen (2-4).

Von diesen wurde im August 2018 der monoklonale Antikörper Ecilizumab für NMOSD zugelassen (2), welcher als C5 Komplementinhibitor unmittelbar am zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozess der NMOSD ansetzt (siehe Modul 2). In der Behandlung der NMOSD wird Ecilizumab ab dem zweiten Schub zur raschen Therapie einer schubförmigen NMOSD in der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie von 2023 empfohlen (14).

Satralizumab wurde im Juni 2021 für NMOSD zugelassen. Es bindet als monoklonaler Antikörper an den Interleukin-6-Rezeptor (IL-6R) und inhibiert so die Wirkung von Interleukin 6 (IL-6), einem zentralen Faktor der NMOSD-Pathogenese (3). Damit löst Satralizumab den nicht für NMOSD zugelassenen Antikörper Tocilizumab, einem weiteren gegen IL-6R gerichteten Antikörper der Firma Roche ab und entspricht den neusten medizinischen Erkenntnissen der Behandlung von NMOSD-Patientinnen und -Patienten mittels

Blockierung des IL-6R. Satralizumab wird in der S2k-Leitlinie zum raschen Therapiebeginn in der Erstlinie empfohlen und ist inzwischen in der Versorgungsrealität von NMOSD-Patientinnen und -Patienten angekommen (14). Daher ist Satralizumab als Teil der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ zu bewerten (20). Der Einschätzung folgte auch der G-BA mit seinem Beschluss zu Inebilizumab vom 19. Januar 2023 und bestimmte Satralizumab im Anwendungsgebiet NMOSD als Therapieoption der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ (21, 22).

Inebilizumab erhielt die Zulassung für NMOSD im April 2022. Es liegen Daten einer Zulassungsstudie in diesem Anwendungsgebiet vor, welche für die deutsche Versorgungsrealität relevant sind (23). Inebilizumab ist ein humanisierter, monoklonaler anti-CD19-Antikörper, der vergleichbar mit dem CD20-Antikörper Rituximab eine B-Zell-Depletion induziert, um die Produktion von Autoantikörpern zu reduzieren (4).

CD19 wird auf Plasmablasten, Vorläufern der Plasmazellen, und auf anderen B-Zell-Untergruppen exprimiert (24) wohingegen das CD20-Zielantigen von Rituximab nicht auf den peripheren Plasmablasten exprimiert wird (siehe Abschnitt 3.2.2). Möglicherweise erklärt das, die teilweise mangelnde Wirksamkeit von Rituximab bei einigen NMOSD-Patientinnen und Patienten. Der Einsatz von Inebilizumab entspricht dem aktuellen medizinischen Kenntnisstand und der sichere und wirksame Wechsel von Rituximab auf Inebilizumab wurde bereits erfolgreich in einer RCT mit 230 Patientinnen und Patienten demonstriert (14, 25).

Für weitere Substanzen liegt keine ausreichende oder relevante Evidenz vor. Die Wirksamkeit von Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil wurde lediglich durch retrospektive Analysen nachgewiesen (26, 27). Zur Wirksamkeit von Rituximab in der NMOSD wurden zwei RCT veröffentlicht. Tahara et al. publizierten im Jahr 2020 Daten einer RCT mit Rituximab im Vergleich zu Placebo (28). Diese japanische Studie schloss eine geringe Zahl von 38 Studienteilnehmenden ein. Eine weitere RCT, welche die Wirksamkeit von Rituximab mit Azathioprin verglich, wurde im Iran durchgeführt (29). Jedoch war in dieser Studie das Verzerrungspotential der Ergebnisbewertung bei der Erhebung der Endpunkte sowie bei der Verblindung der Studienteilnehmer und des Personals hoch (30, 31). Bei beiden Studien ist die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungsrealität fragwürdig und die Quellen demnach als Evidenz für den deutschen Versorgungskontext nicht ausreichend.

In der aktuellen S2k-Leitlinie der DGN wird empfohlen, die Therapie so rasch wie möglich nach dem ersten Schub mit Eculizumab, Inebilizumab, Satralizumab oder im Off-Label-Use mit Rituximab zu beginnen. Hingegen sollten nur NMOSD-Patientinnen und -Patienten, die bereits einen stabilen Erkrankungsverlauf und gute Verträglichkeit unter einer Therapie im Off-Label-Use aufweisen, diese nicht zugelassene Therapie beibehalten und nicht auf zugelassene Medikamente umgestellt werden (14).

Zusammenfassend wird das Kriterium 4 des 5. Kapitels § 6 der Verfo des G-BA (6) nur von den Arzneimitteln Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab erfüllt. Auch bezüglich des Kriteriums 4 ist eine Verwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln als Teil der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ formal nicht gerechtfertigt.

Fazit

Angesichts der Verfügbarkeit von zugelassenen und wirksamen Behandlungsoptionen zur Risikoverringerung von Schüben sind Arzneimittel im Off-Label-Use formal und inhaltlich nicht gerechtfertigt. Anhand des 5. Kapitels § 6 der VerfO des G-BA (6) erfüllen daher, die vom G-BA genannten Therapien (Beratungsanforderung 2022-B-056) im Off-Label-Use (Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab) im Kontext der heutigen Versorgungsrealität nicht mehr die Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie. Die Verwendung nicht zugelassener Therapien mit unzureichender Evidenz entspricht somit nicht dem medizinischen Fortschritt im Anwendungsgebiet der NMOSD. Die hohe Wirksamkeit der Schubvermeidung und Sicherheit der zugelassenen Therapien wie Satralizumab, Inebilizumab und Eculizumab konnten qualitativ und Evidenz-basiert nachgewiesen werden.

Bei Ravulizumab, welches an der Komplementsystemaktivierung zur effektiven Schubvermeidung ansetzt, einer der Hauptmechanismen des Pathomechanismus der NMOSD, traten innerhalb des gesamten Studienzeitraums keine bestätigten NMOSD-Schübe auf (32). Insgesamt sind Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab die in der Versorgungsrealität eingesetzten, für NMOSD zugelassenen und nachweisbar wirksamen Therapien. Diese sind folgerichtig als Therapieoptionen innerhalb einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe heranzuziehen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Anwendungsgebiete von Ravulizumab, Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab wurden der entsprechenden Fach- bzw. Produktinformation entnommen (1-4). Die Angaben zur zVT aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA wurden der Niederschrift (Beratungsanforderung 2022-B-056) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV entnommen (5). Informationen zum Off-Label-Use von Rituximab, Mycophenolat-Mofetil und Azathioprin wurde den jeweiligen Fach- bzw. Produktinformationen entnommen. Die Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use wurde der „Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)“ entnommen (7). Informationen zum Nutzenbewertungsverfahren von Inebilizumab und Satralizumab wurde den Beschlüssen (18), Tragenden Gründen (19, 21, 22) und den Wortprotokollen zur mündlichen Anhörung (33, 34) und der Stellungnahme der AkdÄ entnommen (20).

Zusätzlich dazu wurde zur Erfassung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet NMOSD eine Freihandsuche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten durchgeführt. Die Suche nach Fachpublikationen wurde in der Datenbank PubMed durchgeführt. Für diese Suche wurden folgende Suchbegriffe verwendet: *Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung(en)*, *neuromyelitis optica spectrum disorder(s)*, *NMO*, *NMOSD*, *Dévic-Syndrom* und *Dévic's syndrome*.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Pharmaceuticals Inc. Ultomiris - Fachinformation. Stand: Mai 2023.
2. European Medicines Agency. Soliris (Eculizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 18.04.2023.
3. European Medicines Agency. Enspryng (Satralizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 30.06.2021.
4. European Medicines Agency. Uplizna (Inebilizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 30.11.2022.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2022-B-056 Ravulizumab zur Behandlung der NMOSD 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung, Stand: 17.08.2022. 2022.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Stand: 03.03.2022. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. 2022.
8. Redenbaugh V, Flanagan EP. Monoclonal Antibody Therapies Beyond Complement for NMOSD and MOGAD. *Neurotherapeutics*. 2022;19(3):808-22.
9. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol*. 2010;67(8):1016-7.
10. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung HP, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2012;69(2):239-45.
11. Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2012;18(1):113-5.
12. Ayzenberg I, Schöllhammer J, Hoepner R, Hellwig K, Ringelstein M, Aktas O, et al. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *J Neurol*. 2016;263(3):575-82.
13. Azzopardi L, Cox AL, McCarthy CL, Jones JL, Coles AJ. Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. *J Neurol*. 2016;263(1):25-9.
14. Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2023.
15. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation, Eculizumab for the treatment myasthenia gravis. 2015.
16. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(7):614-25.
17. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation, humanised anti-IL-6 receptor monoclonal antibody for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. 2016.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Satralizumab. 2022.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Satralizumab. 2022.
20. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Inebilizumab Neuromyelitis-optica-Spektrum Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG seropositiv (22.11.2022). 2022.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Inebilizumab. 2023.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Inebilizumab. 2023.
23. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet*. 2019;394(10206):1352-63.
24. Pittock SJ, Zekeridou A, Weinshenker BG. Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders - from mechanisms to trials. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(12):759-73.
25. Flanagan Eoin P, Levy M, Katz E, Cimbora D, Drappa J, Mealy Maureen A, et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOMentum Study. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2022;57:103352.
26. Wang Y, Ma J, Chang H, Zhang X, Yin L. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: An update systematic review and meta - analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;55:103181.
27. Espiritu AI, Pasco PMD. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;33:22-32.
28. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya T, Ochi K, Maruyama H, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):298-306.
29. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017;264(9):2003-9.
30. Kong F, Wang J, Zheng H, Cai H, Hua J, Li L. Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12.
31. Xue T, Yu J, Chen S, Wang Z, Yang Y, Chen Z, et al. Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Neurology*. 2020;11.
32. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-NMO-307 Clinical Study Report, Report body Version 1.0. 2022.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Satralizumab (D-693). 2021.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses: Inebilizumab (D-853). 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Krankheitsbild der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (engl. neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) ist eine seltene und schwerwiegende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch einen schubförmigen Verlauf gekennzeichnet ist. Charakteristische Merkmale eines Schubes sind die Entzündung des Sehnervs (Optikusneuritis, ON) und des Rückenmarks (transversale Myelitis, TM). Seltener können auch andere Regionen des ZNS, wie beispielsweise der Hirnstamm, betroffen sein (1). Jeder Schub kann dabei zu schweren bleibenden Schädigungen mit Folgen wie Erblindung sowie weiteren Behinderungen oder sogar zum Tod der Patientinnen und Patienten führen (2). Persistierende neurologische Defizite sind bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten die Folge inkomplett remittierter Schübe (3). Daher hat die Schubprävention, sprich die Vermeidung weiterer Schübe, in der Therapie erste Priorität. NMOSD betrifft vor allem Frauen. Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern liegt je nach Quelle zwischen 2:1 und 10:1 (4). Für AQP4-seropositive Patienten wurde ein Verhältnis von 9:1 berichtet (2). Das mittlere Alter bei Ausbruch der Krankheit, d.h. beim ersten Schub, liegt bei etwa 40 Jahren (5).

Klassifikation und Pathogenese der NMOSD

In der Vergangenheit wurde die NMOSD als schwer verlaufende Variante der Multiplen Sklerose (MS) angesehen, die durch eine schwere, ausgedehnte Entzündung des Rückenmarks und des Sehnervs gekennzeichnet ist, wobei Gehirnstrukturen meist verschont bleiben (1). Inzwischen ist die NMOSD von der MS klar abgrenzbar: Ein wichtiger Fortschritt war die Entdeckung eines Autoantikörpers, der Immunglobulin G (IgG) Subklasse, der gegen den Astrozyten-Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4) gerichtet ist und in 70 % bis 90 % der klinisch definierten NMOSD-Fälle auftritt (1, 2, 6-8). AQP4 findet sich auf der Oberfläche von Astrozyten in allen neuronalen Geweben, aber besonders in den Sehnerven und im Rückenmark (9). Es ist das am häufigsten vorkommende Wasserkanal-Protein im ZNS und seine primäre Funktion ist der Wassertransport (10). Anhand dieser Erkenntnisse wird die NMOSD anhand ihres Autoantikörperstatus in AQP4-seropositive und AQP4-seronegative Patientinnen und Patienten kategorisiert. Als seronegativ (20 % bis 30 %) werden die Patientinnen und Patienten ohne Autoantikörpernachweis und somit mit unklarer NMOSD-Ätiologie klassifiziert (11).

In der Pathogenese der NMOSD nehmen die autoreaktiven Antikörper gegen AQP4 eine Schlüsselrolle ein: Polyklonale Antikörper gegen AQP4 binden die AQP4-Proteine auf den Astrozyten. Dabei kommt es zunächst zur Schädigung der Astrozyten durch das Komplementsystem und infolge einer weiteren Rekrutierung von Immuneffektor-Zellen zu einer raumgreifenden Entzündungsreaktion. Der Verlust der Astrozyten führt im weiteren Verlauf zu Neurodegeneration in der betroffenen ZNS-Region (12-15). Die Folgen sind charakteristische neurologische Symptome, welche typischerweise in Schüben auftreten.

Die Bedeutung des Komplementsystems bei der Pathogenese von NMOSD

Wie beschrieben nehmen die Antikörper gegen AQP4 eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der NMOSD ein. Diese Antikörper binden an definierte Zielstrukturen der AQP4-Wasserkanal-Proteine, die sich in der Plasmamembran der Astrozyten befinden. Zu den möglichen Folgen gehört zum einen die reversible Aufnahme in das Zellinnere (Internalisierung) von AQP4, die zur Beeinträchtigung der physiologischen Funktionen der Astrozyten führt (14, 16). Vor allem aber kommt es zum direkten Verlust von Astrozyten durch Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (engl. antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) und Komplement-abhängige Zytotoxizität (engl. complement dependent cytotoxicity, CDC) (17-19). Dabei ist die komplementabhängige Zytotoxizität wahrscheinlich die Hauptursache für die Entwicklung der NMOSD (20-22). Eine ausführliche Darlegung zur Aktivierung des Komplementsystems findet sich in Modul 2 dieses Dossiers. Von zentraler Bedeutung für die Pathogenese der NMOSD ist die Bildung des porenartigen Membranangriffskomplexes (MAC). Dieser entsteht durch die Aktivierung des Komplementsystems und induziert eine zelluläre Schädigung der Astrozyten (23) und die Rekrutierung von Immuneffektor-Zellen, wie in Abbildung 3-1 dargestellt. Infolgedessen kommt es auch zur Zytotoxizität gegenüber anderen Zellen in der Umgebung, einschließlich Oligodendrozyten und Neuronen sowie zur Demyelinisierung von Axonen und Schädigung der Blut-Hirn-Schranke (14, 16, 24-26). Es gibt viele Hinweise für die Relevanz des Komplementsystems bei der NMOSD-Pathogenese. Post mortem-Studien von NMOSD-Patientinnen und -Patienten haben gezeigt, dass an den Läsionen viele Komplementablagerungen vorhanden sind (15). Außerdem können bei Patientinnen und Patienten während eines Schubes Marker der Komplementaktivierung (C5a und lösliches MAC) im Plasma und im Liquor nachgewiesen werden (27). Daher stellt die Inhibierung des Komplementweges durch den gezielt entwickelten Komplementinhibitor Ravulizumab einen zielgerichteten und effektiven therapeutischen Ansatz bei der NMOSD dar.

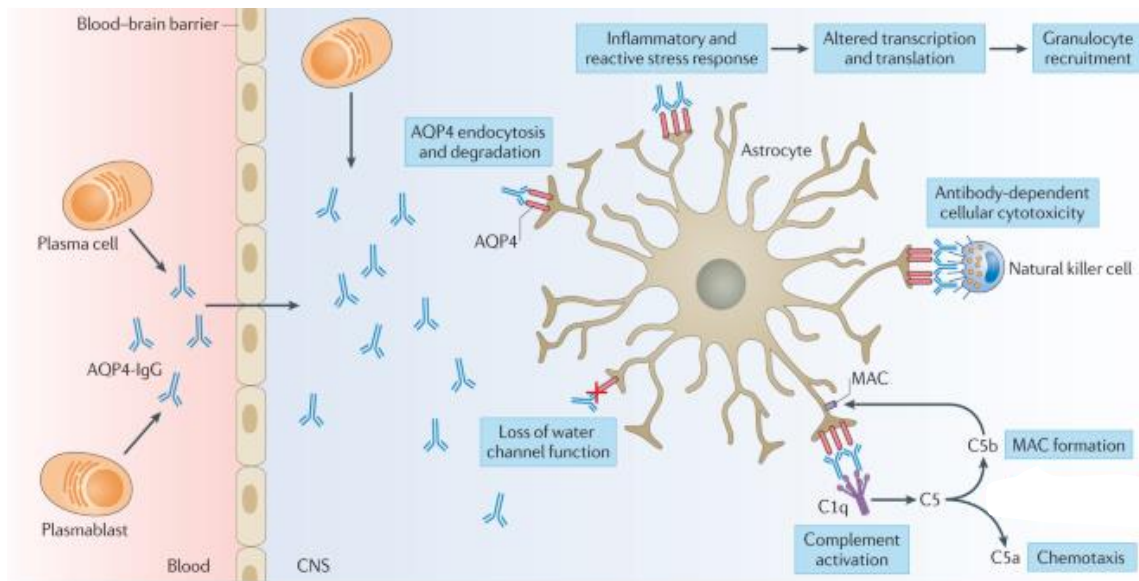


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Pathomechanismen bei NMOSD. Antikörper gegen AQP4 (AQP4-IgG) werden von Plasmazellen sezerniert und binden an die AQP4-Proteine, die von Astrozyten exprimiert werden. Dadurch kommt es unter anderem zur Aktivierung des Komplementsystems und zur Bildung des Membranangriffskomplexes (MAC). Die MACs formen Poren in der Zellmembran der Astrozyten, was die Zytolyse der Astrozyten zur Folge hat (19).

Krankheitsmanifestationen und Symptomatik der NMOSD

Die NMOSD hat ein heterogenes Krankheitsbild, bei dem die Symptomatik davon abhängig ist, welche Struktur des ZNS durch einen Schub geschädigt worden ist. Welche Areale und Strukturen von dem Krankheitsbild der NMOSD betroffen sein können, veranschaulicht die nachfolgende Abbildung 3-2.

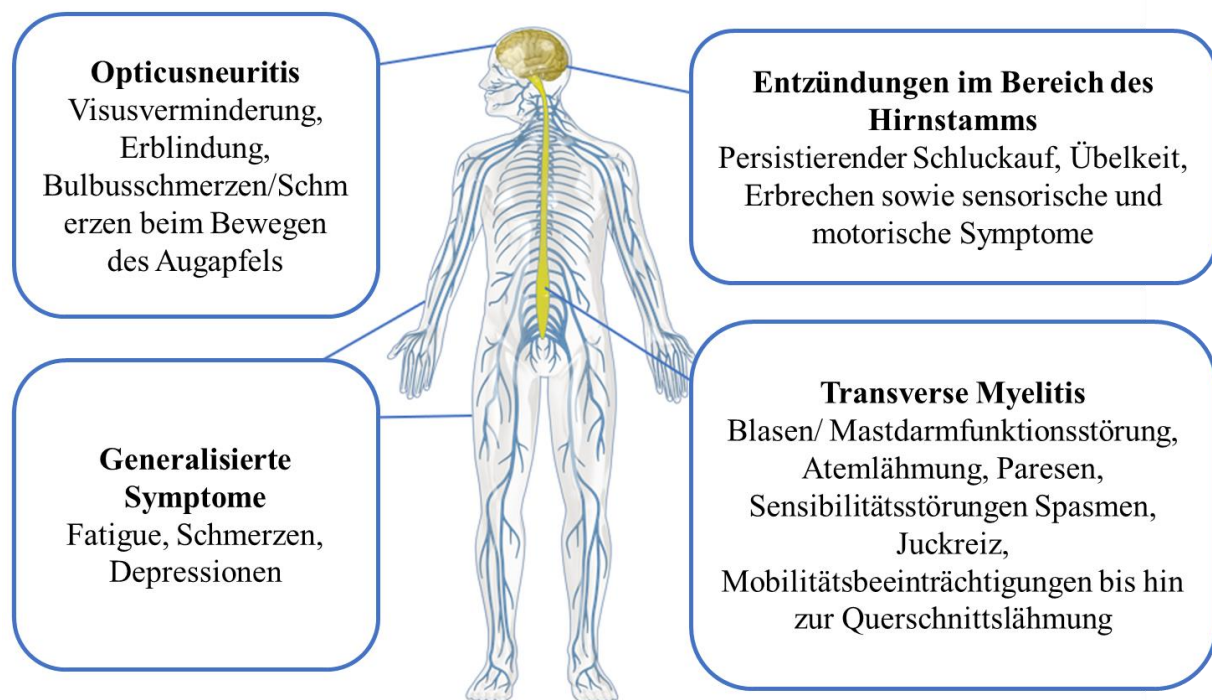


Abbildung 3-2: Manifestationsorte der NMOSD. Sehnervenentzündung und eine langstreckige Entzündung des Rückenmarks (transversale Myelitis) sind die vorherrschenden Symptome der NMOSD. Bei einigen Patientinnen und Patienten kann auch das Gehirn oder der Hirnstamm betroffen sein, was sich in einer Vielzahl von Symptomen äußern kann.

Quelle: Eigene Darstellung.

Optikusneuritis (ON): Die ON (ein- oder beidseitig) ist eine Entzündung des Sehnervs, die mit einer schweren Beeinträchtigung der Sehschärfe einhergeht und von Schmerzen begleitet wird. Das kann bei diesen Patientinnen und Patienten bis zur Erblindung führen (28). Die ON ist eine der häufigsten Manifestationen der NMOSD und tritt bei 62,2 % der AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten bereits zu Beginn der NMOSD auf (2).

Longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM): Die LETM ist eine entzündliche Erkrankung, die drei oder mehr zusammenhängende Rückenmarkssegmente betrifft und von zahlreichen Symptomen begleitet wird. Hierzu zählen Blasenfunktionsstörungen, sensorische Störungen, Spasmen, Juckreiz oder Schmerzen aber auch motorische Defizite bis hin zur Querschnittslähmung (29-31). Wenn die oberen Rückenmarkssegmente im Halsbereich betroffen sind, kann eine Beeinträchtigung der Atmung auch zum Tod der Patientinnen und Patienten führen (1, 32). Die LETM tritt zu Beginn der NMOSD bei 26,7 % der AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten auf und ist damit die am zweithäufigsten auftretende Manifestationsform der NMOSD (2).

Entzündungen im Bereich des Hirnstamms: Kommt es im Rahmen eines Schubes zur Entzündung des Hirnstamms, kann sich dies mit Übelkeit, Erbrechen oder unwillkürlichen Schluckauf äußern, sowie je nach betroffener Region beispielsweise zu Sehstörungen führen, wie Diplopie (Doppelsehen) und Nystagmus (ruckartige Augenbewegungen) (33, 34). Seltener

kommen Zwischenhirnsyndrome vor, die z.B. bei Beteiligung des Hypothalamus zu symptomatischer Narkolepsie („Schlafsucht“) und Endokrinopathie (hormonale Störungen) führen können (35).

Die Auswirkungen von Schüben auf die Krankheitslast

Von der NMOSD sind vor allem Frauen betroffen (2). Das Alter zu Beginn der Erkrankung beträgt im Mittel bei etwa 40 Jahren. Dieses Alter ist häufig geprägt durch die Verantwortung für die eigene Familie oder den Beruf, sodass NMOSD starke Auswirkungen auf das gesamte soziale Umfeld der Betroffenen hat (2, 5). Nach einem Schub ist insbesondere bei AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten im ersten Jahr von einem hohen Rezidivrisiko auszugehen (2, 3). Die Schubfrequenz und die Schubstärke sind dafür verantwortlich, wie schnell und in welchem Umfang es zu einer bleibenden neurologischen Behinderung kommt. Die Häufigkeit der Schübe unterscheidet sich unter den NMOSD-Patientinnen und -Patienten stark (36). In einer Kohorte von 110 AQP4-seropositiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten erlitten 55 % innerhalb eines Jahres nach dem initialen Schub einen weiteren Schub, innerhalb von 2 Jahren waren es 66 % der Patientinnen und Patienten (37).

Die Folgen eines Schubes können schwerwiegend, irreversibel und für das Wohlbefinden verheerend sein. Die meisten Patientinnen und Patienten erholen sich nach einem Schub von LETM und/oder ON nicht oder nur unvollständig. Laut einer Studie verbleiben klinische Defizite nach 66 % der ON- und über 80 % der LETM-Schübe bestehen (2). Die Unberechenbarkeit des Schubzeitpunkts sowie der Schubintensität tragen in großen Maßen zur erheblichen psychischen Belastung der Patientinnen und Patienten bei (1). Die unvollständige Genesung von akuten Schüben führt zu einer Behinderungsprogression, die anhand der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) quantifiziert werden kann. Die EDSS-Skala reicht von 0 Punkten (normale neurologische Funktion) bis hin zu 10,0 Punkten (Tod durch Erkrankung). Bei einer deutschen Kohorte von 175 Patientinnen und Patienten wurde nach einer Krankheitsdauer von etwa sechs Jahren ein medianer Wert von 5,0 auf der EDSS beobachtet, d.h. eine Behinderung, die so schwerwiegend ist, dass Aktivitäten des täglichen Lebens signifikant beeinträchtigt sind und die Betroffenen ohne Hilfsmittel oder ohne Ruhepause nur etwa 200 Meter weit gehen können (2, 38).

Persistierende neurologische Defizite sind bei NMOSD im Wesentlichen die Folge inkomplett remittierter Schübe. Der Grad der Behinderung ist bei NMOSD daher stark mit der Schubhäufigkeit assoziiert und steigt mit jedem weiteren Schub (3, 39). Aufgrund der inkomplett remittierten Schübe ergeben sich zum einen schwere körperliche Behinderungen wie Lähmungen und Erblindung, aber auch funktionelle Einschränkungen wie Störungen der Blasen- und Darmfunktion, sexuelle Dysfunktionen und kognitive Beeinträchtigungen (40, 41). Weitere Symptome, unter denen die Patientinnen und Patienten häufig leiden, sind chronische Schmerzen, Fatigue und Depressionen. Für eine Studie wurden 166 AQP4-seropositive NMOSD-Patientinnen und -Patienten, die im Register der Deutschen Neuromyelitis-Optica-Studiengruppe (NEMOS, nemos-net.de) eingeschlossen sind, befragt. Von diesen Patientinnen und Patienten litten 75,3 % an chronischen NMOSD-assoziierten Schmerzen. Dabei ergaben Analysen eine starke negative Korrelation der Schmerzintensität mit der allgemeinen Aktivität,

dem Schlaf, der Stimmung, der Gehfähigkeit, normaler Arbeit, Lebensfreude und Beziehungen der Betroffenen. Weiterhin zeigte die Patientenbefragung, dass mehr als ein Drittel (39,8 %) der Betroffenen unter Depressionen litt (42). Darüber hinaus lässt sich ein erhöhtes Suizidrisiko bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten identifizieren (32, 40). Hinzu kommt, dass viele NMOSD-Patientinnen und -Patienten aufgrund von Behinderung in Folge ihrer Erkrankung arbeitslos sind, sodass sich daraus ergebende zusätzliche Belastungen die Lebensqualität senken (43). Eine kurative Therapie für die NMOSD gibt es derzeit nicht, es ist daher für die Patientinnen und Patienten von fundamentaler Bedeutung, eine wirkungsvolle Schubprävention, optimalerweise sogar eine komplette Schubvermeidung, zu erreichen.

Diagnose der NMOSD

Die aktuellen Diagnosekriterien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie umfassen klinische, bildgebende sowie laborchemische Kriterien und sind in Abbildung 3-3 dargestellt (44). In der Regel kann die NMOSD jedoch erst nach Auftreten des ersten Schubs diagnostiziert werden, da für die Diagnose der klinische Befund der Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt ausschlaggebend ist.

Im Jahr 2015 wurden die Diagnosekriterien von der Studiengruppe International Panel for NMO-Diagnosis (IPND) überarbeitet (45). Die IPND-Diagnosekriterien nutzen die hohe Spezifität von AQP4-Autoantikörpern, um das klinische und neurologische Spektrum der NMOSD zu erweitern. Sie ermöglichen die NMOSD-Diagnose bei AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten mit Beteiligung fast aller Regionen des ZNS sowie bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Beteiligung einer einzigen Region (z.B. rezidivierende transversale Myelitiden) (45). Frühere NMO-Diagnosekriterien setzten eine Beteiligung des Sehnervs und des Rückenmarks voraus und schlossen eine weiter eingeschränkte oder umfassendere Beteiligung des ZNS aus. Die Diagnosekriterien der IPND aus 2015 grenzen die NMOSD damit eindeutiger von der MS ab und schließen mehr NMOSD-Patientinnen und -Patienten als die früheren Diagnosekriterien ein.

Klinischer Befund

Bei betroffenen Patientinnen und Patienten zeigen sich die für die NMOSD typische LETM, ON, schlechtes Ansprechen bzw. inkomplette Remission eines Schubes unter Glukokortikoid-Pulstherapie, Zwischenhirnsyndrome, Hirnstammsymptome, neuropathische Schmerzen sind ebenfalls häufig und typisch (44, 46).

Befund der bildgebenden Diagnostik

Zur differentialdiagnostischen Abklärung der NMOSD wird die Durchführung eines kranialen und spinalen MRT empfohlen. Eine NMOSD lässt sich differentialdiagnostisch allerdings nicht nur anhand einer longitudinalen Ausdehnung von weniger als drei Rückenmarkssegmenten ausschließen. Nach überstandener Myelitis wird im chronischen Verlauf an der betreffenden Lokalisation eine Atrophie erkennbar. Auch in einer zerebralen MRT können für NMOSD typische Läsionen sichtbar werden (44, 46).

Diagnostische Kriterien für NMOSD mit AQP4-IgG:

1. mind. eines der 6 Kernsymptome (s. Kasten 1)
2. AQP4-IgG pos. (Untersuchung in einem zellbasierten Assay (CBA))
3. Ausschluss von Differenzialdiagnosen

Diagnostische Kriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG oder bei unbekanntem AK-Status:

1. mind. zwei der 6 Kernsymptome (s.u.) infolge eines oder mehrerer Schübe und alle drei der folgenden Voraussetzungen:
 - mind. eines der Kernsymptome Optikusneuritis *oder* langstreckige Myelitis *oder* Area-postrema-Syndrom
 - räumliche Dissemination in der MRT (= mind. zwei Lokalisationen der Kernsymptome)
 - erfüllte MRT-Zusatzkriterien (s.u.)
2. AQP4-IgG negativ oder unbekannt
3. Ausschluss von *Differenzialdiagnosen*

Kernsymptome

- Optikusneuritis
- akute Myelitis
- akutes Area-postrema-Syndrom (Schluckauf oder Übelkeit und Erbrechen ohne anderweitige Erklärung)
- akutes Hirnstammsyndrom
- symptomatische Narkolepsie oder akutes dienzephalales Syndrom mit NMOSD-typischer dienzephaler MRT-Läsion (periependymal 3. Ventrikel/ Thalamus/Hypothalamus)
- symptomatisches zerebrales Syndrom mit NMOSD-typischer cerebraler MRT-Läsion (konfluierend subkortikal, periependymal Seitenventrikel, Corpus callosum, kortikospinaler Trakt)

MRT-Zusatzkriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG oder bei unbekanntem AK-Status

- akute Optikusneuritis: N. opticus in der MRT über mind. die Hälfte seiner Länge T2-hyperintens oder KM-aufnehmend oder mit Beteiligung des Chiasmas oder cMRT unauffällig oder nur unspez. Läsionen
- akute Myelitis: über mind. drei Wirbelkörpersegmente reichende akute Myelitis (longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM)) oder über mind. drei Wirbelkörpersegmente reichende Atrophie bei Zustand nach Myelitis
- Area-postrema-Syndrom: Läsion dorsale Medulla/Area postrema
- Hirnstammsyndrom: periependymale Hirnstammläsion 4. Ventrikel

Abbildung 3-3: Diagnostische Kriterien der NMOSD, entnommen aus der S2k-Leitlinie der DGN, eingeführt durch die International Panel for NMO-Diagnosis (IPND), 2015 (44).
 AQP4: Aquaporin 4; AK: Autoantikörper; CBA: Zellbasierter Assay (engl. cell based assay);
 IgG: Immunglobulin G; LETM: Langstreckige extensive Myelitis; MRT: Magnetresonanztomographie; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen.

Befund der Liquordiagnostik

Für die differentialdiagnostische Abgrenzung zur MS ist unter anderem die Liquordiagnostik wegweisend. So unterscheiden sich die Krankheitsentitäten in wesentlichen Aspekten der zellulären und nicht-zellulären Zusammensetzung des Liquors (44, 46).

Befund der Serologie

Der Nachweis von Antikörpern gegen AQP4 (AQP4-IgG) aus dem Blut stellt aufgrund ihrer Spezifität bei NMOSD einen zentralen diagnostischen Schritt dar. Dabei sind zellbasierte Nachweismethoden hinsichtlich Sensitivität und vor allem Spezifität anderen Methoden überlegen. Ist der Test auf AQP4-IgG negativ, der klinische Verdacht bleibt aber weiterhin bestehen, sollte die Testung auf diese Antikörper im Serum zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden (44, 46).

Prognose und Mortalität der NMOSD

Die NMOSD geht mit einer schlechten Prognose einher und es gibt für sie keine Heilung. Noch in den 1990er Jahren lag die Fünfjahresüberlebensrate nur bei 68 %, wobei die heutige Mortalität nur noch 3 % beträgt (47). Durch die Schübe kann es zu einer raschen Akkumulation von schweren Behinderungen, wie der Erblindung und/oder Rollstuhlpflichtigkeit der Betroffenen kommen, wobei der Grad der Behinderung stark mit der Schubhäufigkeit assoziiert ist (2, 5, 39). Bereits 5 Jahre nach NMOSD-Diagnose sind mehr als 50 % der Betroffenen auf einem Auge blind oder können nicht mehr ohne Hilfe gehen (1). Patientinnen und Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn besitzen ein größeres Risiko, eine Sehbehinderung zu entwickeln. Patientinnen und Patienten mit einem späten Krankheitsbeginn haben dagegen ein erhöhtes Risiko eine motorische Behinderung zu entwickeln (39). Des Weiteren kann es bei einer Myelitis zum Tod der Patientinnen und Patienten durch Atemversagen kommen. Zu den Prädiktoren, die die Mortalität der NMOSD erhöhen, gehört insbesondere eine höhere Schubfrequenz während der ersten zwei Jahre der Erkrankung. Zusammenfassend kann daher festgestellt werden, dass jeder erlittene Schub für die Patientinnen und Patienten eine irreversible Verschlechterung des Gesundheitszustands bedeutet und somit eine gezielte Therapie essenziell ist, um diese Schübe nebenwirkungsarm, effektiv und verlässlich zu verhindern. Die wichtige Rolle, die Ravulizumab als Komplementinhibitor in diesem Zusammenhang spielt, wird nachfolgend dargestellt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aktuelle Therapieoptionen

Zur Behandlung der NMOSD in Deutschland gelten im Wesentlichen die Empfehlungen der S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (MS), Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen (MOGAD) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (44). Eine kurative Therapie für die NMOSD gibt es derzeit nicht. Daher ist das Ziel bei der Therapie der NMOSD eine effektive Krankheitskontrolle durch die Vermeidung von Schüben. Im Allgemeinen wird zwischen einer Akuttherapie zur Behandlung von Schüben und der Langzeittherapie zur Schubprävention unterschieden.

Schubtherapie

Das Ziel der Akutbehandlung bei einem Schub ist es, die Entzündung zu unterdrücken, die Schäden am zentralen Nervensystem (ZNS) zu minimieren und die neurologischen Funktionen langfristig zu gewährleisten. Akute Schübe werden in erster Linie mit hochdosierten intravenösen Glukokortikoiden oder mit einem Aphereseverfahren (Plasmapherese oder Immunadsorption) zur Entfernung proinflammatorischer Substanzen und zur Elimination der NMOSD-spezifischen Antikörper gegen AQP4 behandelt (44). Dabei ist es wichtig einen Schub so früh wie möglich zu behandeln, da eine Verzögerung von nur wenigen Tagen das therapeutische Ansprechen vermindert und das Ausmaß der Schäden erhöht (5, 48).

Langzeittherapie

Bei der NMOSD kommt der Prävention von Schüben und somit der langfristigen Immuntherapie ein besonderer Stellenwert zu, da es durch inkomplett remittierte Schübe langfristig zu einer Behinderungs-Akkumulation kommt. Die Schubhäufigkeit kann zwischen Patienten sehr stark variieren und reicht von inaktiven Krankheitsphasen von wenigen Wochen bis zu mehreren Jahren. In der Regel ist der Verlauf der AQP4-seropositiven NMOSD schubförmig und es gibt keine prognostischen Faktoren für einen Schub (36). Aus diesem Grund ist ein rascher Beginn der Therapie direkt nach dem ersten Schub und eine konsequente und dauerhafte Behandlung mit einer immunmodulatorischen Langzeittherapie nach der Diagnose von großer Bedeutung (44). Bisher ist noch unklar, ob eine Beeinträchtigung bei Patientinnen und Patienten mit NMOSD ausschließlich mit klinischen Schüben verbunden ist oder eine mögliche schubunabhängige Krankheitsaktivität bzw. -Progression auch relevant sein könnte (49).

Für die Erstlinientherapie der AQP4-seropositiven NMOSD sollen laut aktueller Leitlinie Eculizumab, Inebilizumab, Rituximab (Off-Label-Use) oder Satralizumab eingesetzt werden. Bei der Auswahl der Immuntherapie der NMOSD spielen insbesondere Faktoren wie der AQP4-IgG-Antikörperstatus, die Krankheitsaktivität einschließlich Schweregrad und Remission früherer Schübe und Kombinationsmöglichkeit mit anderen Immuntherapien/Immunsuppressiva eine übergeordnete Rolle. Darüber hinaus sollen bei der Therapiewahl unter anderem auch Langzeiterfahrungen, der Wunsch der Patientinnen und Patienten, die Verträglichkeit der Therapie sowie die Zeit bis zum Wirkeintritt und die Wirkdauer berücksichtigt werden. Falls Patientinnen und Patienten einen stabilen

Erkrankungsverlauf und eine gute Verträglichkeit unter einer nicht zugelassenen Therapie aufweisen, sollten diese nicht umgestellt werden (44).

Da nach Beginn einer Immuntherapie je nach Medikament eine Wirklatenz von bis zu einigen Monaten beachtet werden muss, wird in der Anfangsphase der Langzeittherapie empfohlen, eine orale Glukokortikoid-Therapie beizubehalten (44). Für diese Immuntherapie stehen in Deutschland verschiedene Arzneimittel zur Verfügung, die nachfolgend dargestellt werden. Eine Übersicht des Therapie-Algorithmus findet sich in Abbildung 3-4.

Nicht zur Behandlung von NMOSD zugelassene Therapien

Rituximab

Der Anti-CD20 Antikörper Rituximab wird in der NMOSD im Off-Label-Use eingesetzt. Rituximab wirkt ähnlich wie Inebilizumab (siehe Abschnitt Inebilizumab) über eine B-Zell-Depletion und unterdrückt die pathologische körpereigene Immunantwort dieser Zellen (50).

Dadurch kann es bei der Anwendung von Rituximab zur Reaktivierung latenter Infektionen wie *Herpes simplex* Infektionen kommen (51, 52). Bei der Anwendung in anderen Anwendungsgebieten wurden schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet, wie z.B. fulminante Hepatitis B-Infektionen oder das Auftreten von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML). Diese Infektionen können für die Patientinnen und Patienten tödlich verlaufen (52).

Die Effektivität von Rituximab zur Behandlung von NMOSD wurde in einer offenen randomisierten Studie im Iran mit 86 Patientinnen und Patienten gegenüber Azathioprin bewertet (50). In dieser Studie konnte eine Reduktion der jährlichen Schubrate unter Rituximab-Therapie gezeigt werden. Allerdings war in dieser Studie das Verzerrungspotential der Ergebnisbewertung bei der Erhebung der Endpunkte sowie bei der Verblindung der Studienteilnehmer und des Personals hoch (53, 54), sodass diese Studie zur evidenzbasierten Bewertung von Rituximab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht herangezogen werden kann. Tahara et al. (2020) publizierten Daten einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie (RTC) mit 38 japanischen Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Studie teilweise Anti-AQP4-seronegativ waren (55). Die Übertragbarkeit beider Studien auf die deutsche Versorgungsrealität ist fragwürdig und die Quellen demnach als Evidenz für den deutschen Versorgungskontext nicht ausreichend.

In der S2k-Leitlinie wird Rituximab im Off-Label-Use in der Erstlinientherapie vorzugsweise bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten mit Kinderwunsch empfohlen (44). Das Fehlen jedoch von evidenzbasierten, einheitlichen Empfehlungen, die die bestmögliche und vor allem auch sicherste Anwendung von Rituximab für Patientinnen und Patienten darlegen, ist ein maßgeblicher Kritikpunkt, besonders im Hinblick darauf, dass es bei der NMOSD einer lebenslangen immunmodulatorischen Therapie bedarf (51, 56).

Azathioprin

Azathioprin ist ein immunsupprimierender Antimetabolit und hemmt die Vermehrung von T- und B-Zellen und somit die erworbene Immunantwort (57, 58). Eine prospektive Studie aus China mit 77 Patientinnen und Patienten konnte während einer 19-monatigen Follow-up-Phase eine Schubvermeidung bei 44 Patientinnen und Patienten (57,1 %) durch Azathioprin erreichen (50). Insgesamt ist die gezeigte Wirksamkeit von Azathioprin bei NMOSD jedoch gering (50, 59, 60).

Mycophenolat-Mofetil

Mycophenolat-Mofetil (MMF) wirkt als Inhibitor der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, welche bevorzugt in B- und T-Lymphozyten, für die *de novo* Synthese von Guanosin-Nukleotiden verantwortlich ist, sodass durch MMF die Proliferation dieser Zellen selektiv gehemmt wird. Außerdem bewirkt MMF den Untergang aktivierter T-Lymphozyten und reduziert die Rekrutierung von Immunzellen an den Ort der Entzündung (61). Relevante Evidenz über die Wirksamkeit beim vorliegenden Anwendungsgebiet liegt nicht vor.

Tocilizumab

Tocilizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der zu einer Hemmung des Interleukin-6 (IL-6) -Signalwegs führt. IL-6 ist ein zentraler Faktor der NMOSD-Pathogenese. Der im Jahr 2021 zugelassene Antikörper Satralizumab ist eine Weiterentwicklung von Tocilizumab (62). Damit löst Satralizumab den nicht für NMOSD zugelassenen Antikörper Tocilizumab ab und entspricht den neuesten medizinischen Erkenntnissen der Behandlung von NMOSD-Patientinnen und -Patienten mittels Blockierung des IL-6-Rezeptors (IL-6R) (62).

Zugelassene Therapien für die NMOSD-Behandlung

Satralizumab

Satralizumab wurde im Juni 2021 für NMOSD zugelassen und steht für die Behandlung erwachsener AQP4-seropositiver NMOSD-Patientinnen und -Patienten sowie Kinder ab 12 Jahren zur Verfügung. Satralizumab bindet als monoklonaler Antikörper an den IL-6R und inhibiert so die Wirkung von IL-6 (63). Die Wirksamkeit von Satralizumab zur Schubreduktion in der NMOSD konnte in zwei Studien nachgewiesen werden (63). Der G-BA kritisierte die Aussagekraft der Nachweise, da in beiden Studien im Kontrollarm keine dem derzeit angesehenen Versorgungsstandard entsprechende Therapie stattgefunden hat (in der Studie SAKuraStar: Satralizumab im Vergleich gegen Placebo, jeweils als Monotherapie; in der Studie SAKuraSky: Satralizumab im Vergleich gegen Placebo, jeweils mit einer immunsuppressiven Begleittherapie) (64).

Inebilizumab

Inebilizumab wurde im April 2022 zur Behandlung von AQP4-seropositiven NMOSD-Patienten zugelassen (65). Der Wirkmechanismus von Inebilizumab beruht auf der Eliminierung von CD19⁺ B-Zellen, die unter anderem für die Produktion von Antikörpern gegen AQP4 verantwortlich sind. Mit Inebilizumab steht ein für die Behandlung der NMOSD zugelassenes Medikament zur Verfügung, dessen Wirkmechanismus analog zu dem von

Rituximab auf der Depletion von B-Zellen beruht, jedoch breiter ansetzt. Die Anwendung von Rituximab im Off-Label-Use wird dadurch an Bedeutung verlieren (47, 65, 66).

Eculizumab

Eculizumab stellt seit dem Jahr 2019 die erste in Deutschland zugelassene Immuntherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit AQP4-seropositiver NMOSD mit schubförmigem Krankheitsverlauf dar (44). Bei Eculizumab handelt es sich um einen rekombinanten humanisierten monoklonalen Antikörper (67). Eculizumab bindet spezifisch an den Komplementfaktor C5 und inhibiert so die Spaltung von C5 in C5a und C5b, wodurch die Freisetzung des inflammatorischen Anaphylatoxins C5a sowie die C5b-abhängige Bildung des terminalen Membranangriffskomplexes (MAC) blockiert werden. Die Aktivierung des terminalen Komplementsystems wird somit verhindert. Eculizumab wird alle zwei Wochen als Infusion intravenös verabreicht (67). Eculizumab erhöht die Anfälligkeit für eine Meningokokkeninfektion (*Neisseria meningitidis*) und eine Impfung gegen Meningokokken ist notwendig (67).

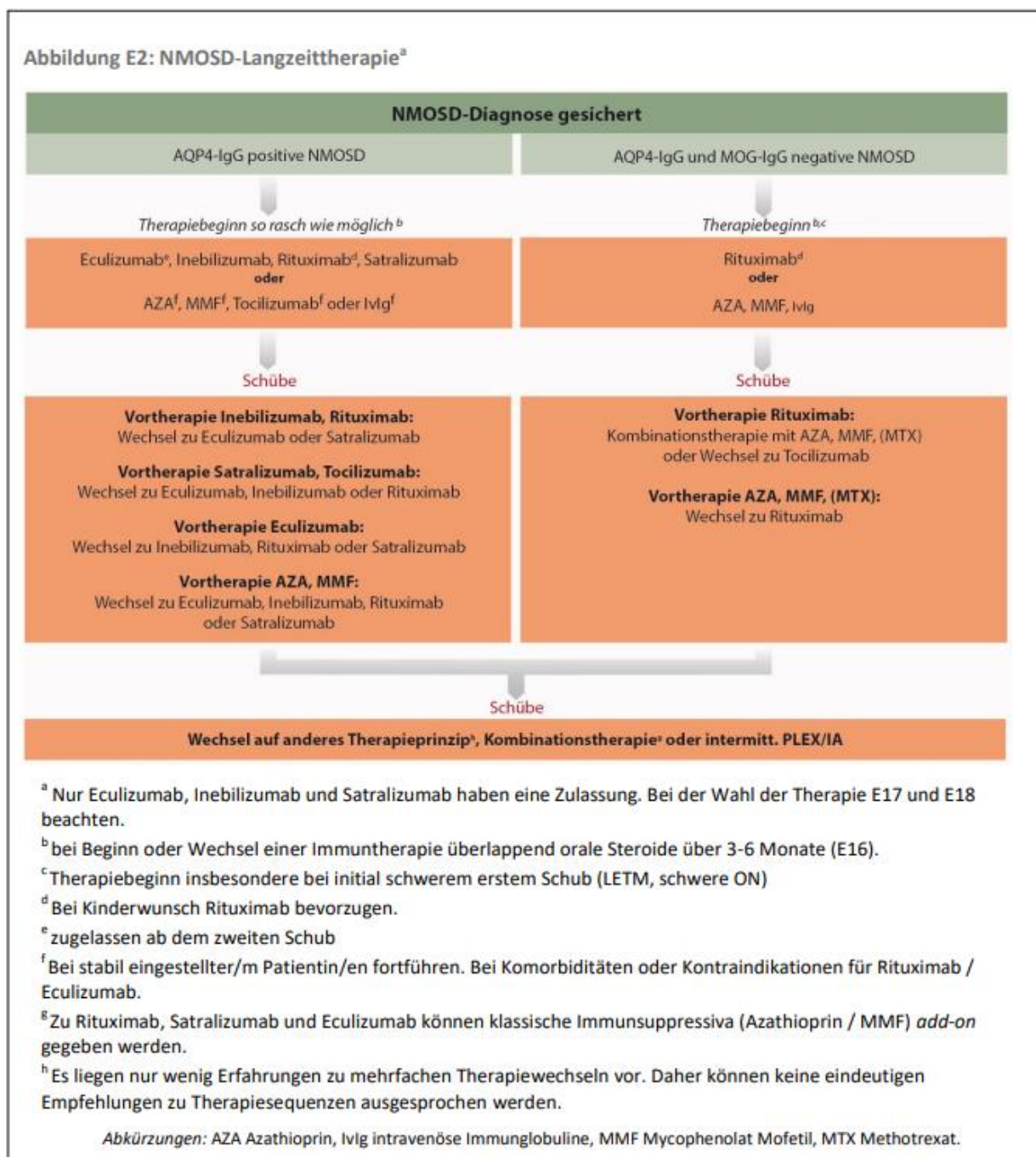


Abbildung 3-4: NMOSD-Langzeittherapie entnommen aus der S2k-Leitlinie der DGN zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen (44).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ravulizumab

Ravulizumab setzt als Komplementinhibitor am zugrundeliegenden pathophysiologischen Schlüsselprozess der NMOSD an: Der Komplement-vermittelten Zytotoxizität.

Wirksamkeit

Die höchste Priorität bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten hat die Prävention von Schüben durch eine kontinuierliche Therapie, da jeder Schub zur Erblindung, zu bleibenden Behinderungen, persistierenden neurologischen Defiziten oder sogar zum Tod der Patientinnen und Patienten führen kann (2, 3).

Die Daten der CHAMPION-NMOSD-Studie (ALXN1210-NMO-307) belegen die überlegene Wirksamkeit von Ravulizumab zur Schubprävention. So traten bei den Patientinnen und Patienten unter der Therapie mit Ravulizumab während einer medianen Behandlungsdauer von 73,5 Wochen keine bestätigten Schübe auf (Verringerung des Schubrisikos um 98,6 % gegenüber dem externen Placebo-Arm; HR = 0,014; 95 %-KI = [0,000; 0,103]; $p < 0,0001$) (68). Auch im weiteren Follow-up traten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 90,93 Wochen (min = 11,0; max = 135,1) keine bestätigten NMOSD-Schübe auf (69). Dementsprechend blieben 100 % der Patientinnen und Patienten unter Ravulizumab nach 48 Wochen schubfrei, verglichen mit 97,9 % (95 %-KI = [0,918; 0,995]) der Patientinnen und Patienten unter Eculizumab und 63,2 % (95 %-KI = [0,468; 0,758]) der Patientinnen und Patienten im Placeboarm der Studie ECU-NMO-301 (68, 70). Damit zeigt sich deutlich, dass Ravulizumab das Risiko eines Schubes effektiv und nachhaltig senken kann, und unterstreicht die Wirksamkeit der C5-Hemmung bei der Behandlung von NMOSD.

Für keines der anderen derzeit zugelassen Arzneimittel konnte eine vergleichbar hohe Schubreduktion belegt werden. So zeigen die gepoolten Daten aus den Studien SAKuraStar und SAKuraSky, dass die Behandlung mit Satralizumab bei AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten mit NMOSD zu einer Risikoreduktion von insgesamt 75 % (HR = 0,25; 95 %-KI = [0,12; 0,50]) im Vergleich zu Placebo führte (63). Für Inebilizumab konnte eine Verringerung des Risikos eines Schubes bei AQP4-seropositiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten gegenüber Placebo um 77,3 % gezeigt werden (HR = 0,227; 95 %-KI = [0,1214; 0,4232]; $p < 0,0001$) (65).

Zudem wurde in einem indirekten Vergleich mittels Netzwerk-Meta-Analyse die beobachtete Wirksamkeit zur Verhinderung von Schüben bei AQP4-seropositiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten aus den randomisierten klinischen Studien von Satralizumab, Inebilizumab und Eculizumab verglichen. Der Komplementinhibitor Eculizumab bot zu diesem Zeitpunkt die wirksamste Schubprophylaxe und war somit die beste Therapieoption für Patientinnen und -Patienten mit AQP4-seropositiver NMOSD. Dieses Ergebnis war unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten zusätzlich mit einer anderen Immuntherapie behandelt wurden (71). Ravulizumab wurde als Komplementinhibitor auf Basis des bereits im Anwendungsgebiet AQP4-seropositiver NMOSD zugelassenen monoklonalen Antikörpers Eculizumab (Soliris®, Alexion Europe SAS) gezielt entwickelt, um bestehende Limitation von Eculizumab zu adressieren. Dabei zeigt Ravulizumab eine effektive Schubvermeidung und damit im Vergleich die beste Schubprophylaxe, was in der Zulassungsstudie durch das Ausbleiben bestätigter Schübe demonstriert wurde (68).

Verlängerung des Infusionsintervalls

Durch spezifische Veränderungen in der Aminosäuresequenz wird die Halbwertszeit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab deutlich erhöht und eine deutlich seltenere Verabreichung bei den Patientinnen und Patienten ermöglicht. Während Eculizumab alle zwei Wochen appliziert werden muss, ist dies bei Ravulizumab lediglich alle acht Wochen nötig. Ein längeres Infusionsintervall, das mit einer Senkung der behandlungsbedingten Belastungen einhergeht, kann hierbei bei der Behandlung chronischer Erkrankungen die Therapieakzeptanz bzw. die Adhärenz (engl. patient compliance) fördern und die Lebensqualität positiv beeinflussen (72). Durch die deutliche Reduktion der benötigten Infusionen kann außerdem das Gesamtrisiko für infusionsassoziierte Komplikationen unter Therapie mit Ravulizumab gegenüber dem unter Eculizumab verringert werden (73).

Anhaltende Inhibition des Komplementfaktors C5

Bei anderen Indikationen wie z.B. dem atypischen hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) wurde bei einigen Patientinnen und Patienten die therapeutische Schwellenkonzentration von Eculizumab gegen Ende des Dosierungsintervalls teilweise unterschritten (74-77). Im Fall der NMOSD wurde in der Studie ECU-NMO-301 in Einzelfällen eine inkomplette C5-Inhibition unter Eculizumab anhand der Serumkonzentrationen von freiem C5 über dem Schwellenwert von 0,5 µg/mL beobachtet (78). Ravulizumab bietet für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr zudem die Möglichkeit einer körperlsgewichtsabhängigen, verwurfsfreien Dosierung, die eine vollständige und stabile C5-Inhibition sicherstellt. Dies zeigte sich auch im Verlauf der Studie ALXN1210-NMO-307 bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten, bei denen unter Ravulizumab nach Tag 1 eine vollständige und anhaltende C5-Inhibition anhand einer Serumkonzentration von freiem C5 unter dem Schwellenwert von 0,5 µg/mL zu verzeichnen war (79). Somit konnte die erfolgreiche und dauerhafte Inhibition des terminalen Komplementsystems durch die Behandlung mit Ravulizumab aufgrund der verbesserten Pharmakodynamik auch für die Indikation NMOSD demonstriert werden.

Gezielte Immunmodulation durch Komplementinhibition

Wie bereits ausgeführt ist neben der verlässlichen Schubprävention ebenso die Art der immunmodulatorischen Therapie für die Behandlung der NMOSD von großer Bedeutung. Bei der Behandlung muss dabei ein Gleichgewicht angestrebt werden zwischen bestmöglicher Wirkung der Therapie zur Schubprävention und einem Eingriff in das Immunsystem der Patientinnen und Patienten, der so gezielt wie möglich erfolgt, um die Patientinnen und Patienten vor sekundären Schäden durch Infektionen zu bewahren. Wie auch in einer Publikation von Wallach et al. angemerkt wurde, ist der „nächste Schritt in der NMOSD-Therapie die Abkehr vom "stumpfen Hammer" der Immunsuppression hin zu "präzisen Skalpell", die auf die pathogene AQP4-Immunität abzielen und den Rest des Immunsystems intakt lassen“ (47). Durch Ravulizumab ist diese gezielte Therapie gegeben, die das erworbene Immunsystem, die zur Immunantwort wichtigen B- und T-Zellen, nicht beeinträchtigt, sondern nur in der terminalen Komplementkaskade, im Schritt der C5-Spaltung, eingreift (69).

Fazit

Durch die effektive Inhibierung der terminalen Komplementkaskade durch Ravulizumab wird die Bildung des Membranangriffskomplexes und die Rekrutierung von Immuneffektor-Zellen verhindert. Durch die kausale Therapie, welche am zugrundeliegenden Pathomechanismus ansetzt, bietet Ravulizumab somit eine optimale Schubprävention. So traten bei keiner der Patientinnen und Patienten während der gesamten Zulassungsstudie ALXN1210-NMO-307 unter Ravulizumab bestätigte Schübe auf, was die hocheffektive Schubvermeidung demonstriert (68, 69). Diese überlegene Wirksamkeit wird dabei nicht durch einen breiten Eingriff in das Immunsystem der Patientinnen und Patienten erreicht, sondern beruht vielmehr auf seiner gezielten immunmodulatorischen Wirkung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

NMOSD zählt zu den sehr seltenen Erkrankungen und epidemiologische Daten liegen, wie bei seltenen Erkrankungen häufig der Fall, nur in begrenztem Umfang vor. Die Prävalenz und Inzidenz von AQP4-seropositiver NMOSD sind somit nicht genau bekannt und lassen sich aufgrund der unzureichenden Datenlage nur schwer abschätzen.

Im Jahr 2015 gab es wesentliche Änderungen der Diagnosekriterien der NMO (Neuromyelitis optica) bzw. NMOSD, welche einen zentralen Einfluss auf die epidemiologischen Daten der AQP4-seropositiven NMOSD haben. Die Diagnosekriterien wurden von der Studiengruppe International Panel for NMO-Diagnosis (IPND) überarbeitet und die Erkrankung wurde unter der Nomenklatur NMOSD zusammengefasst (45). Die IPND-Diagnosekriterien nutzen die hohe Spezifität von AQP4-Autoantikörpern, um das klinische und neurologische Spektrum der NMOSD zu erweitern. Sie ermöglichen die NMOSD-Diagnose bei AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Beteiligung fast aller Regionen des zentralen Nervensystems (ZNS) sowie bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Beteiligung einer einzigen Region (z.B. rezidivierende transversale Myelitis) (45). Frühere Diagnosekriterien setzten eine Beteiligung des Sehnervs und des Rückenmarks voraus und schlossen eine weiter eingeschränkte oder umfassendere Beteiligung des ZNS aus. Die Diagnosekriterien der IPND aus 2015 grenzen die NMOSD damit eindeutiger von der MS ab, schließen mehr NMOSD-Patientinnen und -Patienten ein als die Diagnosekriterien aus 2006 und haben so einen wesentlichen Einfluss auf die eindeutige Ermittlung der Patientenzahlen.

Zur Auswertung der epidemiologischen Daten wurden daher nur die Quellen herangezogen, welche die IPND-Diagnosekriterien aus 2015 verwendeten.

An AQP4-seropositiver NMOSD leiden laut weltweiten Berichten vornehmlich Frauen. Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern liegt je nach Quelle zwischen 2:1 und 10:1 (4). Der Altersdurchschnitt beim ersten Auftreten der NMOSD liegt bei etwa 40 Jahren (5).

Prävalenz und Inzidenz von NMOSD

Für eine Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland liegen keine gültigen Quellen vor, die sich mit AQP4-seropositiver NMOSD befassen und ausschließlich die Diagnosekriterien der IPND von 2015 beachten. Deswegen wurden die Prävalenz und Inzidenz für Deutschland anhand verschiedener europäischer Quellen geschätzt, welche diese Kriterien heranziehen. Es gibt keine Anzeichen, dass sich die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland maßgeblich von der in anderen europäischen Ländern unterscheidet. Die Recherche der Fachliteratur ergab eine Auswahl an validen europäischen Daten aus Spanien, Dänemark, Ungarn, UK und Portugal (80-85). Eine deutsche Quelle konnte ebenfalls identifiziert werden, die jedoch nicht ausschließlich die IPND-Diagnosekriterien verwendete und lediglich als Kongruenzquelle dient (86). Da die europäischen Daten aussagekräftig und vergleichbar sind, werden keine Daten zur weltweiten Prävalenz von NMOSD herangezogen. Eine Übersicht, der in der Fachliteratur veröffentlichten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von NMOSD und AQP4-seropositiver NMOSD für Europa und insbesondere für Deutschland sind in Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2 dargestellt.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-1: Europaweite und länderspezifische Prävalenz der NMOSD.

Land/ Region	Erhebungs- datum/ -zeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl NMOSD- Patienten	Alter der NMOSD- Patienten	Prävalenz pro 100.000 Einwohner	Anzahl AQP4 ⁺ NMOSD- Patienten	Prävalenz AQP4 ⁺ pro 100.000 Einwohner	Referenz
Spanien, Katalonien	01.01.2006 – 01.01.2016	Klinik/ retrospektive Studie	74	10 – 76 Jahre	0,89	54 (73 %)	0,65	Sepúlveda et al., 2018 (80)
Dänemark	2007 – 2013	multizentrische, historisch prospektive Studie	50	≥ 16 Jahre	1,09	35 (70 %)	0,76	Papp et al., 2018 (82)
Ungarn	01.01.2006 – 31.12.2015	retrospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	123	≥ 16 Jahre	1,91	103 (84 %)	1,61	Papp et al., 2020 (81)
UK, Oxfordshire	2015 – 2018	Kohortenstudie	11	Erwachsene und Kinder	1,60	8	1,20	O'Connell et al., 2020 (83)
			9	≥18 Jahre	1,70	6 (73 %)	1,10	
Portugal	01.01.2006 – 31.12.2015	landesweite, multizentrische Studie	180	Erwachsene und Kinder	1,71	77 (43 %)	0,71	Santos et al., 2021 (85)
Deutschland	01.01.2013 – 31.12.2019	retrospektive Analyse von zwei anonymisierten Krankenversicherungs- datensets	130	3 – 89 Jahre	1,44	– (70 % – 84 %*)	1,01 – 1,21*	Knapp et al., 2021 (86)
Spanne anhand der europäischen Publikationen, eigene Berechnungen								

Tabelle 3-2: Europaweite und länderspezifische Inzidenz der NMOSD

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungs- methode	Anzahl Inzidenzfälle	Inzidenz pro 100.000 Personenjahre	Anzahl AQP4 ⁺ Inzidenzfälle	Inzidenz AQP4 ⁺ pro 100.000 Personenjahre	Referenz
Spanien, Katalonien	01.01.2006 – 01.01.2016	Klinik/ retrospektive	47	0,06	–	–	Sepúlveda et al., 2018 (80)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungs- methode	Anzahl Inzidenzfälle	Inzidenz pro 100.000 Personenjahre	Anzahl AQP4+ Inzidenzfälle	Inzidenz AQP4+ pro 100.000 Personenjahre	Referenz
		Studie					
Dänemark	2007 – 2013	multizentrische, historisch prospektive Studie	27	0,07	18	0,05	Papp et al., 2018 (82)
Dänemark	01.01.2012 – 31.12.2013	Studie auf der Grundlage der Überprüfung von Krankenakten	191 (Gesamtzahl der identifizierten NMOSD- Patientinnen und -Patienten)	0,12	–	–	Dale et al., 2018 (84)
Ungarn	01.01.2006 – 31.12.2015	retrospektive bevölkerungsbasi erte Kohortenstudie	101	0,13	88	0,12	Papp et al., 2020 (81)
UK, Oxfordshire	2015 – 2018	Kohortenstudie	11	0,25	4	0,20	O'Connell et al., 2020 (83)
Portugal	01.01.2018 – 31.12.2019	landesweite, multizentrische Studie	44	0,21	11	0,05	Santos et al., 2021 (85)

Prävalenz und Inzidenz in Spanien/ Katalonien

Sepúlveda et al., 2018 ermittelten die Prävalenz und Inzidenz der NMOSD anhand einer klinischen, retrospektiven Studie in Spanien (Katalonien) (80). Mithilfe von direktem Kontakt zu katalanischen Krankenhäusern, Identifizierung von Fällen durch das katalanische Gesundheitsüberwachungssystem und NMOSD-Registern wurden AQP4- und MOG-seropositive Patientinnen und Patienten identifiziert, die zwischen 2006 und 2015 mit NMOSD diagnostiziert wurden. Diese identifizierten NMOSD-Patientinnen und -Patienten waren im Alter von 10 bis 76 Jahren und das mediane Alter bei Beginn der Erkrankung lag bei 42 Jahren. Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 3,1:1, demnach wurden auch in Spanien mehr Frauen mit NMOSD diagnostiziert. Insgesamt wurden 74 NMOSD-Patientinnen und -Patienten identifiziert. Von den ermittelten Patientinnen und Patienten waren 54 NMOSD-Patientinnen und -Patienten (73 %) AQP4-seropositiv, 9 Patientinnen und Patienten (12 %) waren MOG-seropositiv und bei 11 Patientinnen und Patienten (15 %) konnte kein Autoantikörper nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt der Punktprävalenz am 1. Januar 2016 sind drei Patientinnen und Patienten verstorben und vier Patientinnen und Patienten haben Katalonien verlassen, sodass die Punktprävalenz von 67 NMOSD-Patientinnen und -Patienten bestimmt wurde. Diese lag bei 0,89 Fällen pro 100.000 Einwohner. Die Punktprävalenz der übrigen 48 AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten lag bei 0,65 Fällen pro 100.000 Einwohnern. Die Inzidenz lag bei 0,06 Fällen pro 100.000 Personenjahren. Im Vergleich zu den Diagnosekriterien aus 2006 wurden die Prävalenz und Inzidenz mittels der IPND-Diagnosekriterien aus dem Jahr 2015 in Spanien 1,5-fach höher geschätzt. Insgesamt gilt Sepúlveda et al., 2018 als verlässliche Quelle und die Punktprävalenz der AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten mit 0,65 Fällen pro 100.000 Einwohner wird zur Abschätzung der Prävalenz und als Untergrenze des epidemiologischen Modells für Deutschland herangezogen.

Prävalenz und Inzidenz in Dänemark

In der dänischen Bevölkerung wurden 56 NMOSD-Patientinnen und -Patienten für den Zeitraum von 2007 bis 2013 mittels einer multizentrischen, historisch prospektiven Studie unter Anwendung der IPND-Diagnosekriterien identifiziert (82). Die NMOSD-Patientinnen und -Patienten wurden ab einem Alter von mindestens 16 Jahren erfasst. Der mediane Altersdurchschnitt des ersten Auftretens der NMOSD-Erkrankung lag bei 35,5 Jahren und das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 4,6:1. Die Punktprävalenz lag am 1. Januar 2014 bei 1,09 Fällen pro 100.000 Einwohner. Fünf der zuvor identifizierten 56 Patientinnen und Patienten starben vor dem Datum der Punktprävalenz und bei einem weiteren Patienten trat die Krankheit nach dem 1. Januar 2014 auf. Zur Berechnung der Prävalenz wurden demnach 50 Prävalenzfälle nach den IPND-Diagnosekriterien herangezogen. AQP4-seropositiv waren davon 35 NMOSD-Patientinnen und -Patienten (70 %) mit einer Punktprävalenz von 0,76 Fällen pro 100.000 und AQP4-seronegativ waren 15 Patientinnen und Patienten (30 %). Die Inzidenz wurde anhand von 27 Fällen für den Zeitraum vom 2007 bis 2013 ermittelt und lag anhand der Publikation von Papp et al., 2018 bei 0,07 Fällen pro 100.000 Personenjahre. Des Weiteren wurde in der Publikation die Inzidenz von 18 AQP4-seropositiven Fällen ermittelt, die Inzidenzrate lag entsprechend bei 0,05 Fällen pro 100.000 Personenjahre.

Eine Studie von Dale et al., 2018 ermittelte für Dänemark auf der Grundlage von Krankenakten von Patientinnen und Patienten mit demyelinisierenden Erkrankungen für den Zeitraum von 2012 bis 2013 191 NMOSD-Patientinnen und -Patienten. Dabei wurde eine vergleichbare Inzidenz zu von Papp et al., 2018 von 0,12 Fällen pro 100.000 Personenjahren berechnet. Da sich Papp et al. sowie Dale et al. der IPND-Diagnosekriterien bedienten, werden diese Quellen als valide angesehen und für die Berechnung und Beurteilung der Prävalenz in Deutschland herangezogen.

Prävalenz und Inzidenz in Ungarn

Eine weitere Studie von Papp et al. aus 2020 ermittelte durch eine retrospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie die Prävalenz und Inzidenz anhand von ungarischen NMOSD-Patientinnen und -Patienten im Alter von über 16 Jahren im Zeitraum von 2006 bis 2015 (81). Die ermittelte NMOSD-Kohorte umfasste anhand der IPND-Diagnosekriterien 154 Patientinnen und Patienten mit 128 AQP4-seropositiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten (84 %). Das Verhältnis von Frauen zu Männern lag bei 7:1 und das mediane Alter beim ersten Auftreten der Erkrankung betrug 39,5 Jahre. Die Punktprävalenz lag anhand der 123 herangezogenen NMOSD-Patientinnen und -Patienten am 1. Januar 2016 bei 1,91 Fällen pro 100.000 Einwohnern. Von diesen 123 NMOSD-Patientinnen und -Patienten waren 103 NMOSD-Patientinnen und -Patienten AQP4-seropositiv (84 %) mit einer Prävalenz von 1,61 Fällen pro 100.000 Einwohnern. Die Inzidenz wurde insgesamt anhand von 101 inzidenten Fällen mit 0,13 Fällen pro 100.000 Personenjahre berechnet. Die Inzidenz von 88 Fällen AQP4-seropositiver Patientinnen und Patienten ergab eine Inzidenzrate von 0,12 Fällen pro 100.000 Patientenjahre. Die Publikation von Papp et al., 2020 wird insgesamt als valide Quelle zur Abschätzung der deutschen Prävalenz und Inzidenz herangezogen. Im Vergleich zu den anderen Studien aus Europa wurde die Prävalenz der AQP4-seropositiven NMOSD nach den IPND-Diagnosekriterien mit 1,61 Fällen pro 100.000 Einwohnern am höchsten berechnet und wird daher als Obergrenze zur Abschätzung der deutschen Prävalenz eingesetzt.

Prävalenz in Oxfordshire (UK)

In Oxfordshire im Vereinigten Königreich (UK) wurde die Punktprävalenz am 1. Juli 2018 und Inzidenz für den Zeitraum von 2015 bis 2018 von NMOSD von O'Connell et al., 2020 bei Erwachsenen und Kindern mittels einer Kohortenstudie bestimmt (83). Anhand der IPND-Diagnosekriterien wurden insgesamt 11 NMOSD-Patientinnen und -Patienten und davon 8 AQP4-seropositive NMOSD-Patientinnen und -Patienten (73 %) identifiziert und die Prävalenz mit 1,6 Fällen bzw. 1,2 Fällen pro 100.000 Einwohner berechnet. Das Verhältnis von Frauen zu Männern lag bei 7:1 und das mediane Alter beim ersten Auftreten der NMOSD betrug 41 Jahre. Des Weiteren stellten O'Connell et al. die Prävalenz der über 18-Jährigen dar. Diese lag bei 9 ermittelten NMOSD-Patientinnen und -Patienten und 6 ermittelten AQP4-seropositiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten und ergab eine Prävalenz von 1,7 bzw. 1,1 Fällen pro 100.000 Einwohnern. Dies bestätigt die Annahme, dass die Prävalenz der über 18-jährigen NMOSD-Patientinnen und -Patienten nur geringfügig von der Gesamtprävalenz abweicht, die auch unter 18-jährige NMOSD-Patientinnen und -Patienten einschließt, da das Vorkommen pädiatrischer NMOSD sehr gering ist. Die Inzidenz lag mit 11 NMOSD-Fällen

bei 0,25 Fällen pro 100.000 Personenjahre. Für 4 AQP4-seropositive NMOSD-Fälle wurde eine Inzidenz von 0,20 Fällen pro 100.000 Personenjahre berechnet. Auch diese Quelle lässt sich auf den deutschen Kontext übertragen und wird in die Berechnung mit einbezogen.

Prävalenz in Portugal

Santos et al., 2021 führten eine landesweite multizentrische Studie zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz für den Zeitraum von 2018 bis 2019 bei Erwachsenen und Kindern in Portugal durch (85). Insgesamt wurden 180 NMOSD-Patientinnen und -Patienten mittels der IPND-Diagnosekriterien identifiziert. Davon waren 77 Patientinnen und Patienten AQP4-seropositiv (43 %), 67 Patientinnen und Patienten MOG-seropositiv (37 %) und 36 Patientinnen und Patienten seronegativ (20 %). Das Verhältnis von Männern zu Frauen lag in der AQP4-seropositiven Subgruppe bei 7,5:1 und das Durchschnittsalter des ersten Auftretens der NMOSD lag in dieser Subgruppe bei 40,7 Jahren. Im Alter von unter 18 Jahren war lediglich ein AQP4-seropositiver NMOSD-Patient. Die berechnete Prävalenz aller NMOSD-Patientinnen und -Patienten betrug 1,71 Fälle pro 100.000 Einwohner und der AQP4-seropositiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten 0,71 Fälle pro 100.000 Einwohner. Die Inzidenz wurde bei insgesamt 44 neuen NMOSD-Fällen mit 0,21 Fällen pro 100.000 Personenjahre angegeben. Die Inzidenz von 11 AQP4-seropositiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten ergab 0,05 Fälle pro 100.000 Personenjahre, die im Vergleich zur Gesamtinzidenz deutlich niedriger lag. Da Santos et al. ebenfalls die IPND-Diagnosekriterien herangezogen haben, wurde die Quelle als valide angesehen und in die Schätzung der deutschen Patientenzahlen miteinbezogen.

Prävalenz in Deutschland

Neben den europäischen Quellen der Prävalenz von NMOSD wurde von Knapp et al., 2021 eine retrospektive Analyse von zwei anonymisierten Krankenversicherungsdatensätzen aus Deutschland durchgeführt (86). Für den Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2019 wurden 130 NMOSD-Patientinnen und -Patienten im Alter zwischen 3 bis 89 Jahren identifiziert und eine Prävalenz von 1,44 Fällen pro 100.000 Einwohner berechnet. Methodisch wurden die Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die in den stationären und ambulanten Facharztcodes für Multiple Sklerose (G35) und Sarkoidose (D86) aufgeführt wurden. Nach einer systematischen Überprüfung der Diagnosereihenfolge dieser Patientinnen und Patienten stellte sich heraus, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit auch potenzielle MS-Fehldiagnosen berücksichtigt wurden, insbesondere durch die Ähnlichkeit zu MS in der frühen Phase der NMOSD-Diagnose. Zusätzlich zur Basiskohorte der NMOSD-Patientinnen und -Patienten wurden entsprechende Analysen auch für eine Sensitivitätskohorte von NMOSD-Patientinnen und -Patienten durchgeführt, die nur ambulante NMO-Diagnosen einschlossen (G36.0). Dies ergab eine etwas niedrigere Prävalenz von 1,09 Fällen pro 100.000 Einwohner. Der Anteil von AQP4-seropositiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten wurde für die Publikation nicht berechnet. Nach Angabe der europäischen Publikationen liegt der Anteil der AQP4-seropositiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten bei 70 % bis 84 % (81, 82). Nach eigenen Berechnungen ergibt sich daraus eine Spanne der deutschen Prävalenz der AQP4-seropositiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten von 1,01 bis 1,21 Fällen pro 100.000 Einwohnern (berechnet anhand der Prävalenz der Basiskohorte mit 1,44 Fällen pro 100.000 Einwohner).

Aus der Quelle geht jedoch nicht hervor welche Diagnosekriterien für die Auswertung herangezogen wurden. Da eine Zeitspanne von 2013 bis 2019 herangezogen wurde, ist unklar, welche Kriterien verwendet wurden. Demnach kann die Publikation von Knapp et al., 2021 lediglich einen Hinweis darauf geben, ob die Prävalenz anhand der europäischen Publikationen richtig eingeschätzt wurde. Die Quelle wird jedoch nicht zur Ableitung der Patientenzahlen in Deutschland herangezogen.

Zusammenfassung der Prävalenz von NMOSD

Insgesamt konnten mittels Literaturrecherche sechs Publikationen ermittelt werden, die eine Prävalenz von AQP4-seropositiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten anhand der IPND-Diagnosekriterien berechneten. Weil für das vorliegende epidemiologische Modell keine vollständig erhobenen Patientenzahlen für Deutschland zur Verfügung stehen, sondern die Berechnungen auf Hochrechnungen beruhen, sind diese Angaben mit Unsicherheit behaftet. Die Spanne der Prävalenz der AQP4-seropositiven NMOSD lag demnach zwischen 0,65 und 1,61 Fällen pro 100.000 Einwohner. Für die Abschätzung der Untergrenze wird die Publikation von Sepúlveda et al., 2018 (80) und für die Abschätzung der Obergrenze die Publikation von Papp et al., 2018 herangezogen (82). Diese Angaben ergeben bei einer Extrapolation der Prävalenz von AQP4-seropositiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten anhand der Bevölkerungsgröße für Deutschland eine Spanne der **gesamten AQP4-seropositiven NMOSD-Population in Deutschland von 541 bis 1.340 Patientinnen und Patienten** (siehe Tabelle 3-3). Die ermittelte deutsche Prävalenzspanne von 541 bis 1.340 Patientinnen und Patienten liegt im Vergleich zur deutschen Publikation von Knapp et al., 2021, die mit Unsicherheiten bezüglich verwendeter Diagnosekriterien behaftet ist, in einem ähnlichen Größenverhältnis, welche extrapoliert auf die deutsche Bevölkerung 841 bis 1.007 Patientinnen und Patienten ergibt.

Tabelle 3-3: Extrapolation der europäischen Prävalenzen auf AQP4-seropositive (AQP4⁺) NMOSD-Patientinnen und -Patienten in Deutschland

Schritt	Prävalenz AQP4 ⁺ pro 100.000 Einwohner	Berechnung	Anzahl	Land/ Referenz
1	–	Anzahl der Einwohner in Deutschland	83.237.124	Deutschland, Destatis (2021) (87)
2	0,65	Extrapolation auf AQP4 ⁺ NMOSD-Patientinnen und -Patienten in Deutschland	541	Spanien, Katalonien (80)
	0,71		591	Portugal (85)
	0,76		633	Dänemark (82)
	1,20		999	UK, Oxfordshire (83)
	1,61		1.340	Ungarn (81)

Schritt	Prävalenz AQP4 ⁺ pro 100.000 Einwohner	Berechnung	Anzahl	Land/ Referenz
	1,01 – 1,21 [*]		841 – 1.007	Deutschland (86)
* Anteil der AQP4-seropositiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten wurde anhand der europäischen Publikationen bestimmt, eigene Berechnung. Aufgrund der Unsicherheiten der verwendeten Diagnosekriterien wird die Prävalenz nur vergleichend dargestellt.				

Zusammenfassung der Inzidenz von NMOSD

Die Inzidenzrate auf Basis der IPND-Diagnosekriterien in Europa umfasst eine Spanne von 0,06 bis 0,25 Fällen pro 100.000 Personenjahre (80, 83). Die Spanne der Inzidenz der AQP4-seropositiven Fälle liegt vergleichbar bei 0,05 bis 0,20 Fällen pro 100.000 Personenjahren.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Prävalenz und Inzidenz der AQP4-seropositiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten lassen sich aufgrund fehlender Datenlage nicht präzise bestimmen. Bei der NMOSD sind für die prävalente Zielpopulation von Ravulizumab mit Ausnahme des Einflusses durch Neuerkrankungen und Sterbefälle keine wesentlichen Veränderungen in den nächsten 5 Jahren zu erwarten (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2023 bis 2028

Jahr	Prävalenz	Inzidenz
2023	529 – 1.328	k.A.
2024	529 – 1.328	k.A.
2025	529 – 1.328	k.A.
2026	529 – 1.328	k.A.
2027	529 – 1.328	k.A.
2028	529 – 1.328	k.A.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu

bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ravulizumab (Ultomiris®)	529 – 1.328	466 – 1.170

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Eine Übersicht über die einzelnen Schritte zur Berechnung der Anzahl von GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab ist nachfolgend in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl von GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab (88)

Schritt	Berechnung	Anzahl	Referenz	Anmerkung
1	Anzahl der Einwohner in Deutschland	83.237.124	Destatis (2021) (87)	–
2	Prävalenz von AQP4 ⁺ NMOSD-Fälle pro 100.000 Einwohner	0,65 – 1,61	Sepúlveda et al., 2018 (80), Papp et al., 2020 (81), Santos et al., 2021 (85), Papp	Die Referenzen umfassen die gesamte Spanne der NMOSD Prävalenz anhand

Schritt	Berechnung	Anzahl	Referenz	Anmerkung
			et al., 2018 (82), O'Connell et al., 2020 (83)	der IPND- Diagnosekriterien aus 2015
3	AQP4 ⁺ NMOSD- Patientinnen und -Patienten in Deutschland	541 – 1.340	–	Eigene Berechnung anhand der Anzahl der Bevölkerung in Deutschland
4	Prävalenz pädiatrischer AQP4 ⁺ NMOSD- Patientinnen und -Patienten in Deutschland pro 100.000 Einwohner	0,088	Lechner et al., 2020 (89)	–
5	Anteil der Einwohner unter 18 Jahren in Deutschland	16,7 % (13.900.600 Einwohner)	Destatis (2021) (87)	–
6	Pädiatrische AQP4 ⁺ NMOSD- Patientinnen und -Patienten in Deutschland	12	–	Berechnet anhand der Prävalenz von Lechner et al., 2020
7	Erwachsene AQP4 ⁺ NMOSD- Patientinnen und -Patienten in Deutschland	529 – 1.328	–	Berechnung durch Abzug der pädiatrischen AQP4 ⁺ NMOSD- Patientinnen und -Patienten in Deutschland
8	GKV-Versicherte	88,1%	Verband der Ersatzkassen (2020) (90)	–
9	GKV-Versicherte, erwachsene AQP4 ⁺ NMOSD- Patientinnen und -Patienten in Deutschland	466 – 1.170	–	Berechnung durch Abzug der Patientinnen und Patienten ohne GKV- Versicherung

Die **gesamte AQP4-seropositive NMOSD-Population in Deutschland liegt zwischen 541 und 1.340 Patientinnen und Patienten** (siehe Tabelle 3-6, Schritt 3). Diese berechnet sich aus der Anzahl der Einwohner in Deutschland (Schritt 1) und der Prävalenzspanne der AQP4-seropositiven Fälle aus den europäischen Publikationen von Sepúlveda et al., 2018 und Papp et al., 2020 (Schritt 2). Die Prävalenz aus Sepúlveda et al., 2018 für Spanien/ Katalonien beträgt 0,65 Fälle pro 100.000 Einwohner, ist die niedrigste identifizierte Prävalenz und wird demnach als Untergrenze herangezogen (80). Die Prävalenz aus der Publikation von Papp et al., 2020 für Ungarn wurde mit 1,61 Fällen pro 100.000 Einwohner als höchste Prävalenz identifiziert und als Obergrenze eingesetzt (81). Da die Zielpopulation erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patientinnen und -Patienten umfasst, werden die pädiatrischen Fälle aus Deutschland von der Ober- und Untergrenze abgezogen. Lechner et al., 2020 berichteten eine Prävalenz AQP4-seropositiver NMOSD von 0,088 Fällen pro 100.000 Einwohner unter 18 Jahren in Deutschland. Auch für diese Publikation wurden die IPND-Diagnosekriterien herangezogen. Bezieht man diese Prävalenz auf die Anzahl der Einwohner in Deutschland unter 18 Jahre, ergibt dies 12 Fälle pädiatrischer AQP4-seropositiver NMOSD in Deutschland (Schritte 4 bis 6). **Die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation für eine Therapie mit Ravulizumab im Anwendungsgebiet NMOSD wird somit auf 529 bis 1.328 Patientinnen und Patienten geschätzt (Schritt 7).**

Der Berechnung der Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation (siehe Tabelle 3-6, Schritte 8 und 9) wurde die für Ende des Jahres 2021 ermittelte Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83.237.124 Einwohnern zugrunde gelegt (87). Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahr 2021 insgesamt 73.274.131 Deutsche in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert. Dies entspricht einem Anteil von 88,1 % der Gesamtbevölkerung (90). Mit diesem GKV-Anteil und der ermittelten Anzahl der NMOSD-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation lässt sich die geschätzte **Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation von Ravulizumab mit 466 bis 1.170 Patientinnen und Patienten** berechnen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ravulizumab	Erwachsene Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind.	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	529 – 1.328

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ravulizumab (Ultomiris®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind (69). Bei NMOSD handelt es sich um eine seltene und schwerwiegende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch einen schubförmigen Verlauf charakterisiert ist. Jeder Schub kann dabei durch irreversible Läsionen im ZNS mit schweren und bleibenden Schädigungen einhergehen, welche zu Erblindung, motorischen Defiziten bis hin zur Querschnittslähmung oder sogar zum Tod der Betroffenen führen können (91-95). Somit erleben die Patientinnen und Patienten mit jedem Schub ein zum Teil dramatisches Fortschreiten ihrer Erkrankung. Die Schubprävention, also die Vermeidung weiterer Schübe, hat in der Therapie der NMOSD somit die höchste Priorität. Die Therapie mit Ravulizumab erlaubt eine hocheffektive Schubprävention.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV ist detailliert in Abschnitt 3.2.4 dargestellt. Dabei wurden alle Patienten berücksichtigt, die laut Produktinformation für eine Behandlung mit Ravulizumab in Frage kommen. Insgesamt beträgt die Anzahl dieser Patienten in der GKV 529 bis 1.328 Patientinnen und Patienten.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 wurde einschlägige Fachliteratur in Form von Leitlinien, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen herangezogen. Zur Identifizierung von Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen wurde im Zeitraum von Januar 2023 bis März 2023 eine orientierende, bibliographische Freihandsuche durchgeführt. Die Literaturrecherche fand in der Datenbank PubMed statt. Für die Suche wurden folgende Begriffe separat und/oder in verschiedenen Kombinationen verwendet:

Englischsprachige Recherche:

„neuromyelitis optica spectrum disorders“, „NMOSD“, „neuromyelitis optica“, „NMO“, „diagnostic criteria“, „relapse“, „symptoms“, „quality of life“, „complications“, „diagnosis“, „diagnostics“, „autoimmune“, „aquaporine 4“, „Myelin oligodendrocyte glycoprotein“, „seronegative“, „therapy“, „optic neuritis“, „transverse myelitis“, „Eculizumab“, „Soliris“, „complement inhibition“, „Satralizumab“, „Enspryng“, „Inebilizumab“, „Uplizna“, „Rituximab“, „azathioprine“, „mycophenolate mofetil“, „patient“ und „Germany“

Deutschsprachige Recherche:

„Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen“, „NMOSD“, „Neuromyelitis optica“, „NMO“, „Diagnosekriterien“, „Schub“, „Symptome“, „Lebensqualität“, „Komplikationen“, „Diagnose“, „Diagnostik“, „autoimmun“, „Aquaporin 4“, „Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein“, „seronegativ“, „Therapie“, „Optikusneuritis“, „transversale Myelitis“, „Eculizumab“, „Soliris“, „Komplementinhibition“, „Satralizumab“, „Enspryng“, „Inebilizumab“, „Uplizna“, „Rituximab“, „Azathioprin“, „Mycophenolat-mofetil“, „Patient“ und „Deutschland“

Die Identifizierung medizinischer Leitlinien für NMOSD in Deutschland erfolgte gezielt auf dem Portal AMWF online sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN). Von der Kommission Leitlinien der DGN wurde in der aktuellen Version im Jahr 2023 die „S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica Spektrum-

Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ für Deutschland herausgegeben (44).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

Zur Informationsbeschaffung epidemiologischer Daten im Anwendungsgebiet von Ravulizumab wurde eine Literaturrecherche wie im obigen Absatz beschrieben durchgeführt. Es wurden hierzu folgende Suchbegriffe separat und/oder in verschiedenen Kombinationen verwendet:

Englischsprachige Recherche:

„neuromyelitis optica spectrum disorders“, „NMOSD“, „neuromyelitis optica“, „NMO“, „diagnostic criteria“, „aquaporin 4“, „epidemiology“, „prevalence“, „incidence“, „patient“, „population“, „adult“ und „Germany“

Deutschsprachige Recherche:

„Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen“, „NMOSD“, „Neuromyelitis optica“, „NMO“, „Diagnosekriterien“, „Aquaporin 4“, „Epidemiologie“, „Prävalenz“, „Inzidenz“, „Patient“, „Population“, „erwachsen“, „Deutschland“

Zur Bestimmung der Prävalenz wurde des Weiteren die Internetseiten des Statistisches Bundesamts (Destatis) sowie des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen. Einschlusskriterien für die Verwendung der Rechercheergebnisse zu Prävalenz, Inzidenz und Studienpopulation waren die Angabe eines definierten Studienzeitraums sowie einer nachvollziehbaren Erhebungsmethode bzw. Primärquelle der Daten. Quellen, in denen diese Informationen nicht nachvollziehbar dargelegt wurden und aus denen keine entsprechenden Primärquellen hervorgingen, wurden dagegen von der weiteren Verwendung ausgeschlossen. Zudem wurden Publikationen mit einer nicht vorhandenen oder fragwürdigen Übertragbarkeit auf die Epidemiologie von NMOSD in Deutschland ausgeschlossen.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Der Berechnung der Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation wurden basierend auf den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit ermittelt (87).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis Optica. Curr Treat Options Neurol. 2005;7(3):173-82.
2. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. J Neuroinflammation. 2012;9:14.

3. Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Abe M, Ishii T, Fujimori J, et al. Progressive patterns of neurological disability in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Sci Rep.* 2020;10(1):13890.
4. Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, Kozubski W. The Immunology of Neuromyelitis Optica-Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):273.
5. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol.* 2016;79(2):206-16.
6. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet.* 2004;364(9451):2106-12.
7. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 2005;202(4):473-7.
8. Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(8):639-47.
9. Matiello M, Schaefer-Klein J, Sun D, Weinshenker BG. Aquaporin 4 expression and tissue susceptibility to neuromyelitis optica. *JAMA Neurol.* 2013;70(9):1118-25.
10. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(4):265-77.
11. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):208.
12. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(2):137-45.
13. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, et al. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Ann Neurol.* 2016;79(4):605-24.
14. Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Roemer SF, Fryer JP, Kryzer TJ, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2007;69(24):2221-31.
15. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain.* 2002;125(Pt 7):1450-61.
16. Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, Fryer JP, Kryzer TJ, Chamberlain JL, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med.* 2008;205(11):2473-81.
17. Hinson SR, Romero MF, Popescu BF, Lucchinetti CF, Fryer JP, Wolburg H, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(4):1245-50.
18. Soltys J, Liu Y, Ritchie A, Wemlinger S, Schaller K, Schumann H, et al. Membrane assembly of aquaporin-4 autoantibodies regulates classical complement activation in neuromyelitis optica. *J Clin Invest.* 2019;129(5):2000-13.
19. Pittock SJ, Zekeridou A, Weinshenker BG. Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders - from mechanisms to trials. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(12):759-73.
20. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):535-44.

21. Pache F, Wildemann B, Paul F, Jarius S. [Neuromyelitis optica]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2017;85(2):100-14.
22. Piatek P, Domowicz M, Lewkowicz N, Przygodzka P, Matysiak M, Dzitko K, et al. C5a-Preactivated Neutrophils Are Critical for Autoimmune-Induced Astrocyte Dysregulation in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Frontiers in Immunology.* 2018;9.
23. Dalakas MC, Alexopoulos H, Spaeth PJ. Complement in neurological disorders and emerging complement-targeted therapeutics. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(11):601-17.
24. Vincent T, Saikali P, Cayrol R, Roth AD, Bar-Or A, Prat A, et al. Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment. *J Immunol.* 2008;181(8):5730-7.
25. Khalilidehkordi E, Clarke L, Arnett S, Bukhari W, Jimenez Sanchez S, O'Gorman C, et al. Relapse Patterns in NMOSD: Evidence for Earlier Occurrence of Optic Neuritis and Possible Seasonal Variation. *Front Neurol.* 2020;11:537.
26. Tradtrantip L, Yao X, Su T, Smith AJ, Verkman AS. Bystander mechanism for complement-initiated early oligodendrocyte injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol.* 2017;134(1):35-44.
27. Wang H, Wang K, Wang C, Qiu W, Lu Z, Hu X. Increased soluble C5b-9 in CSF of neuromyelitis optica. *Scand J Immunol.* 2014;79(2):127-30.
28. Thongmee W, Padungkiatsagul T, Jindahra P, Khongkhatithum C, Thampratankul L, Vanikieti K. Prognostic Factors for Visual Outcomes Following the First Episode of NMOSD-Related Optic Neuritis in Affected Eyes. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:4271-8.
29. Kim SM, Go MJ, Sung JJ, Park KS, Lee KW. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch Neurol.* 2012;69(8):1026-31.
30. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999;53(5):1107-14.
31. Bradl M, Kanamori Y, Nakashima I, Misu T, Fujihara K, Lassmann H, et al. Pain in neuromyelitis optica--prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(9):529-36.
32. Du Q, Shi Z, Chen H, Zhang Y, Wang J, Qiu Y, et al. Mortality of neuromyelitis optica spectrum disorders in a Chinese population. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(7):1471-9.
33. Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, Jacob A, Fujihara K, et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology.* 2018;91(17):e1642-e51.
34. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev.* 2018;17(3):195-200.
35. Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1366(1):20-39.
36. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):85.
37. Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, Jenkins SM, Quek AM, Smith CY, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2013;81(14):1197-204.
38. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52.

39. Palace J, Lin DY, Zeng D, Majed M, Elson L, Hamid S, et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*. 2019;142(5):1310-23.
40. Moore P, Methley A, Pollard C, Mutch K, Hamid S, Elson L, et al. Cognitive and psychiatric comorbidities in neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2016;360:4-9.
41. Mutch K, Zhao S, Hamid S, Methley A, Elson L, Singh G, et al. Bladder and bowel dysfunction affect quality of life. A cross sectional study of 60 patients with aquaporin-4 antibody positive Neuromyelitis Optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):614-8.
42. Ayzenberg I, Richter D, Henke E, Asseuer S, Paul F, Trebst C, et al. Pain, Depression, and Quality of Life in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Cross-Sectional Study of 166 AQP4 Antibody-Seropositive Patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(3).
43. Beekman J, Keisler A, Pedraza O, Haramura M, Gianella-Borradori A, Katz E, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Patient experience and quality of life. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(4):e580.
44. Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2023.
45. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89.
46. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Berthele A, Giglhuber K, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *Journal of Neurology*. 2023.
47. Wallach AI, Tremblay M, Kister I. Advances in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurologic Clinics*. 2021;39(1):35-49.
48. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Ferge JL, Mehdaoui H, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;89(4):346-51.
49. Molazadeh N, Filippatou AG, Vasileiou ES, Levy M, Sotirchos ES. Evidence for and against subclinical disease activity and progressive disease in MOG antibody disease and neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol*. 2021;360:577702.
50. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017;264(9):2003-9.
51. Ciron J, Audoin B, Bourre B, Brassat D, Durand-Dubief F, Laplaud D, et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(4):255-64.
52. European Medicines Agency. MabThera (Rituximab) EPAR Produktinformation. Stand: 22.03.2023.
53. Kong F, Wang J, Zheng H, Cai H, Hua J, Li L. Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12.
54. Xue T, Yu J, Chen S, Wang Z, Yang Y, Chen Z, et al. Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Neurology*. 2020;11.

55. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya T, Ochi K, Maruyama H, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):298-306.
56. Nepal G, Kharel S, Coghlan MA, Rayamajhi P, Ojha R. Safety and efficacy of rituximab for relapse prevention in myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G (MOG-IgG)-associated disorders (MOGAD): A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol.* 2022;364:577812.
57. Stadapharm GmbH. Fachinformation: Azathioprin STADA® 75 mg/- 100 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2021. 2021.
58. Stadapharm GmbH. Fachinformation: Azathioprin STADA® 25 mg/- 50 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2021. 2021.
59. Giovannelli J, Ciron J, Cohen M, Kim HJ, Kim SH, Stellmann JP, et al. A meta-analysis comparing first-line immunosuppressants in neuromyelitis optica. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(10):2025-37.
60. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *New England Journal of Medicine.* 2022;387(7):631-9.
61. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology.* 2000;47(2):85-118.
62. European Medicines Agency. RoActemra (Tocilizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 25.10.2022.
63. European Medicines Agency. Enspryng (Satralizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 30.06.2021.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Satralizumab. 2022.
65. European Medicines Agency. Uplizna (Inebilizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 30.11.2022.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses: Inebilizumab (D-853). 2022.
67. European Medicines Agency. Soliris (Eculizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 18.04.2023.
68. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-NMO-307 Clinical Study Report, Report body Version 1.0. 2022.
69. Alexion Pharmaceuticals Inc. Ultomiris - Fachinformation. Stand: Mai 2023.
70. Alexion Pharmaceuticals Inc. ECU-NMO-301 Clinical Study Report. 2018.
71. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K, et al. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther.* 2021.
72. Richter A, Anton SF, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther.* 2003;25(8):2307-35; discussion 6.
73. Royal College of Nursing. Standards for Infusion Therapy. London. 2016;4. Edition.
74. Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FA, Masson P, Kavanagh D. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):Cd012862.
75. Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood.* 2015;125(21):3253-62.

76. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar N. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(11):2261-77.
77. Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood.* 2015;125(5):775-83.
78. Alexion Pharmaceuticals Inc. ECU-NMO-301 Clinical Study Report: 14. Tables and Figures. 2018.
79. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-NMO-307 Clinical Study Report (Primary Analysis): 14. Tables and Figures. 2022.
80. Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, Llufríu S, Arrambide G, Otero-Romero S, et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. *Mult Scler.* 2018;24(14):1843-51.
81. Papp V, Iljicsov A, Rajda C, Magyari M, Koch-Henriksen N, Petersen T, et al. A population-based epidemiological study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Hungary. *Eur J Neurol.* 2020;27(2):308-17.
82. Papp V, Illes Z, Magyari M, Koch-Henriksen N, Kant M, Pflieger CC, et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology.* 2018;91(24):e2265-e75.
83. O'Connell K, Hamilton-Shield A, Woodhall M, Messina S, Mariano R, Waters P, et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2020;91(10):1126-8.
84. Dale GH, Svendsen KB, Gjelstrup MC, Christensen T, Houen G, Nielsen E, et al. Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the Central Denmark Region. *Acta Neurol Scand.* 2018;137(6):582-8.
85. Santos E, Rocha AL, Oliveira V, Ferro D, Samões R, Sousa AP, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: A nationwide Portuguese clinical epidemiological study. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;56:103258.
86. Knapp RK, Hardtstock F, Wilke T, Maywald U, Deiters B, Schneider S, et al. Evaluating the Economic Burden of Relapses in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Real-World Analysis Using German Claims Data. *Neurol Ther.* 2021.
87. Destatis Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand in Deutschland, Bevölkerung nach Altersgruppen, Stand 20. Juni 2022. 2022.
88. Alexion Pharma Germany GmbH. Berechnung der Gesamtzahlen der Patienten für das Anwendungsgebiet von Ravulizumab, Excel. 2023.
89. Lechner C, Breu M, Wendel EM, Kornek B, Schanda K, Baumann M, et al. Epidemiology of Pediatric NMOSD in Germany and Austria. *Front Neurol.* 2020;11:415.
90. Verband der Ersatzkassen (vdek). Krankenversicherungsschutz der deutschen Bevölkerung in Prozent und Millionen. 2021.
91. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol.* 2010;67(8):1016-7.
92. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung HP, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2012;69(2):239-45.
93. Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2012;18(1):113-5.

94. Ayzenberg I, Schöllhammer J, Hoepner R, Hellwig K, Ringelstein M, Aktas O, et al. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. J Neurol. 2016;263(3):575-82.
95. Azzopardi L, Cox AL, McCarthy CL, Jones JL, Coles AJ. Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. J Neurol. 2016;263(1):25-9.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^a	Kontinuierlich, alle 8 Wochen ^b	6,5 ^c	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Ecilizumab (Soliris®)	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf ^d	Kontinuierlich, alle 14 ± 2 Tage ^b	22,8 – 30,4 ^c	1
Satralizumab (Enspryng®)	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten ^e	Kontinuierlich, alle 4 Wochen ^b	13,0 ^c	1
Inebilizumab (Uplizna®)	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^f	Kontinuierlich, alle 6 Monate ^b	2,0 ^c	1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. a: Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind (1) b: Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr wurde anhand der Erhaltungsdosis berechnet. c: Die Behandlungen sind laut der jeweiligen Fach- bzw. Produktinformation als Dauertherapie indiziert, sofern das Absetzen nicht klinisch angezeigt ist (1-4). d: Soliris® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD bei Patienten, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen (2). e: Enspryng® wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die AQP4-seropositiv sind (3). f: Uplizna® ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit NMOSD indiziert, die AQP4-seropositiv sind (4). AQP4: Anti-Aquaporin-4; IgG: Immunglobulin-G; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Ravulizumab:

Ravulizumab (Ultomiris®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind. Laut Fachinformation besteht das empfohlene Dosierungsschema aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die Erhaltungsdosen müssen jeweils im Abstand von acht Wochen verabreicht werden, beginnend zwei Wochen nach Verabreichung der Initialdosis (1). Da es sich bei Ravulizumab um eine Langzeittherapie handelt, wurde die Anzahl der Infusionen pro Patient pro Jahr anhand der Erhaltungsdosen berechnet und mit 6,5 Infusionen pro Jahr angegeben.

Zweckmäßige Vergleichstherapien:

Eculizumab

Eculizumab (Soliris®) wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD bei Patienten, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen. Laut Produktinformation besteht das Dosierungsschema zur Behandlung aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt, in der Eculizumab alle 14 ± 2 Tage verabreicht wird (2). Da Eculizumab als lebenslange Behandlung empfohlen wird, ergibt sich anhand der Erhaltungsdosen eine Spanne von 22,8 bis 30,4 Infusionen pro Patient pro Jahr.

Satralizumab

Satralizumab (Enspryng®) wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind. Das Dosierungsschema wird in der Produktinformation mit insgesamt drei empfohlenen subkutanen Initialdosen alle zwei Wochen (erste Dosis in Woche 0, zweite Dosis in Woche 2 und dritte Dosis in Woche 4) angegeben. Die empfohlene Erhaltungsdosis wird alle vier Wochen subkutan injiziert (3). Satralizumab ist als Langzeitbehandlung vorgesehen, sodass sich anhand der Erhaltungsdosen 13,0 Infusionen pro Patient pro Jahr ergeben.

Inebilizumab

Inebilizumab (Uplizna®) ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit NMOSD indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G (AQP4-IgG)- seropositiv sind. Laut Produktinformation werden die Initial- und Erhaltungsdosen intravenös mittels Infusion verabreicht. Nach einer Initialdosis folgt eine zweite intravenösen Infusion zwei Wochen später. Die empfohlene Erhaltungsdosis erfolgt als intravenöse Infusion alle sechs Monate (4). Da Inebilizumab als langfristige Behandlung bestimmt ist, berechnen sich 2,0 Infusionen pro Patient pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch

bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ravulizumab (Ultomiris®)	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^a	Kontinuierlich, alle 8 Wochen ^b	6,5 ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Ecilizumab (Soliris®)	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf ^d	Kontinuierlich, alle 14 ± 2 Tage ^b	22,8 – 30,4 ^c
Satralizumab (Enspryng®)	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) AQP4- IgG-seropositive NMOSD-Patienten ^e	Kontinuierlich, alle 4 Wochen ^b	13,0 ^c
Inebilizumab (Uplizna®)	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^f	Kontinuierlich, alle 6 Monate ^b	2,0 ^c
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. a: Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind (1). b: Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr wurde anhand der Erhaltungsdosis berechnet. c: Die Behandlung sind laut der jeweiligen Fach- bzw. Produktinformation als Dauertherapie indiziert, sofern das Absetzen nicht klinisch angezeigt ist (1-4). d: Soliris® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD bei Patienten, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen (2). e: Enspryng® wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die AQP4-seropositiv sind (3). f: Uplizna® ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit NMOSD indiziert, die AQP4-seropositiv sind (4). AQP4: Anti-Aquaporin-4; IgG: Immunglobulin-G; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^a Körpergewicht: ≥ 40 kg bis < 60 kg	6,5 ^b	Erhaltungsdosis (alle 8 Wochen): 3.000 mg (≙ 10 Durchstechflaschen à 300 mg Wirkstärke)	6,5 Erhaltungsdosen: 19.500 mg (≙ 65 Durchstechflaschen à 300 mg Wirkstärke)
	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^a Körpergewicht: ≥ 60 kg bis < 100 kg	6,5 ^b	Erhaltungsdosis (alle 8 Wochen): 3.300 mg (≙ 3 Durchstechflaschen à 1.100 mg Wirkstärke)	6,5 Erhaltungsdosen: 21.450 mg (≙ 19,5 Durchstechflaschen à 1.100 mg Wirkstärke)
	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^a Körpergewicht: ≥ 100 kg	6,5 ^b	Erhaltungsdosis (alle 8 Wochen): 3.600 mg (≙ 3 Durchstechflaschen à 1.100 mg + 1 Durchstechflasche 300 mg Wirkstärke)	6,5 Erhaltungsdosen: 23.400 mg (≙ 19,5 Durchstechflaschen à 1.100 mg + 6,5 Durchstechflaschen à 300 mg Wirkstärke)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Eculizumab (Soliris®)	Erwachsene AQP4-	22,8 – 30,4 ^b	Erhaltungsdosis (alle 14 ± 2 Tage): 900 mg	22,8 – 30,4 Erhaltungsdosen: 20.520 mg – 27.360 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	seropositive NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf ^c		($\cong$ 3 Durchstechflaschen à 300 mg Wirkstärke)	($\cong$ 68,4 – 91,2 Durchstechflaschen à 300 mg Wirkstärke)
Satralizumab (Enspryng [®])	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) AQP4- IgG-seropositive NMOSD-Patienten ^d	13,0 ^b	Erhaltungsdosis (alle 4 Wochen): 120 mg ($\cong$ 1 Fertigspritze à 120 mg Wirkstärke)	13 Erhaltungsdosen: 1.560 mg ($\cong$ 13 Fertigspritzen à 120 mg Wirkstärke)
Inebilizumab (Uplizna [®])	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^e	2,0 ^b	Erhaltungsdosis (alle 6 Monate): 300 mg ^f ($\cong$ 3 Durchstechflaschen à 100 mg Wirkstärke)	2 Erhaltungsdosen: 600 mg ($\cong$ 6 Durchstechflaschen à 300 mg Wirkstärke)
a: Ultomiris[®] wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind (1). b: Die Behandlung sind laut der jeweiligen Fach- bzw. Produktinformation als Dauertherapie indiziert, sofern das Absetzen nicht klinisch angezeigt ist (1-4). c: Soliris[®] wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD bei Patienten, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen (2). d: Enspryng[®] wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die AQP4-seropositiv sind (3). e: Uplizna[®] ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit NMOSD indiziert, die AQP4-seropositiv sind (4). f: Die Dosierung bei jugendlichen Patienten $\geq$ 12 Jahre mit einem Körpergewicht $\geq$ 40 kg und bei erwachsenen Patienten ist identisch. AQP4: Anti-Aquaporin-4; IgG: Immunglobulin-G; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab basiert auf der aktuellen Fachinformation (1). Die Angaben zum

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) wurden ebenfalls den entsprechenden den Produktinformationen der für die Behandlung von NMOSD zugelassenen Medikamente Eculizumab (2), Satralizumab (3) und Inebilizumab (4) entnommen. Da jede Behandlung mit Ravulizumab und den zVT Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab innerhalb eines Tages abgeschlossen wird, entspricht die Anzahl der Behandlungstage der Anzahl der Behandlungen pro Jahr.

Zu bewertendes Arzneimittel: Ravulizumab

Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt gemäß der Fachinformation körperlsgewichtsabhängig (siehe Tabelle 3-11) (1). In Tabelle 3-10 ist eine Übersicht über den Jahresverbrauch von Ravulizumab in Abhängigkeit der Dosierung für alle Körpergewichtsklassen ab einem Körpergewicht von mindestens 40 kg dargestellt.

Tabelle 3-11: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (1)

Körpergewicht	Initialdosis ^a	Erhaltungsdosis ^b	Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase
≥ 40 kg bis < 60 kg	2.400 mg	3.000 mg	alle 8 Wochen
≥ 60 kg bis < 100 kg	2.700 mg	3.300 mg	alle 8 Wochen
≥ 100 kg	3.000 mg	3.600 mg	alle 8 Wochen
a: Die Initialdosis wird einmal verabreicht.			
b: Die erste Erhaltungsdosis wird zwei Wochen nach der Initialdosis verabreicht, beginnend in Woche 3.			

Mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ befindet sich ein Patient bezüglich einer Therapie mit Ravulizumab in der Körpergewichtsklasse zwischen ≥ 60 kg und < 100 kg (5). In dieser Körpergewichtsklasse wird Ravulizumab, wie zuvor beschrieben, zu Behandlungsbeginn als Initialdosis und zwei Wochen darauffolgend, beginnend in Woche 3, alle acht Wochen bzw. alle 56 Tage kontinuierlich als Erhaltungsdosis verabreicht. Da es sich bei NMOSD auch um eine chronische Erkrankung handelt, welche einer lebenslangen Behandlung bedarf, wird nur die Erhaltungstherapie für diese und folgende Berechnungen betrachtet. Unter alleiniger Berücksichtigung der Erhaltungsphase erhält ein Patient somit durchschnittlich 6,5 Erhaltungsdosen à 3.300 mg und damit insgesamt 21.450 mg Wirkstoff pro Jahr ($\approx$ 19,5 Durchstechflaschen à 1.100 mg Wirkstärke).

Der Jahresverbrauch für die weiteren Körpergewichtsklassen ≥ 40 kg bis < 60 kg und ≥ 100 kg berechnet sich entsprechend der Angaben in Tabelle 3-11 und Tabelle 3-10 auf die gleiche Art und Weise.

Zweckmäßige Vergleichstherapien:**Eculizumab**

Das Dosierungsschema für Eculizumab besteht laut Produktinformation für erwachsene Patientinnen und Patienten körpertunabhängig aus einer Induktionsphase mit einer wöchentlichen Dosierung von 600 mg, an die sich eine Erhaltungsphase mit einer Dosierung von 900 mg alle 14 ± 2 Tage anschließt (2). Eine Übersicht über den Jahresverbrauch ist in Tabelle 3-10 dargestellt. Unter alleiniger Berücksichtigung der Erhaltungsphase erhält ein Patient somit durchschnittlich 22,8 bis 30,4 Erhaltungsdosen mit insgesamt 20.520 mg bis 27.360 mg Wirkstoff pro Jahr ($\approx$ 68,4 bis 91,2 Durchstechflaschen à 300 mg Wirkstärke).

Satralizumab

Satralizumab wird laut der Produktinformation mittels drei Initialdosen und folgenden Erhaltungsdosen verabreicht. Die empfohlene Initialdosis für die ersten drei Anwendungen beträgt 120 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen (erste Dosis in Woche 0, zweite Dosis in Woche 2 und dritte Dosis in Woche 4). Die empfohlene Erhaltungsdosis wird alle vier Wochen subkutan injiziert. Die Dosierung bei jugendlichen Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg und bei erwachsenen Patientinnen und Patienten ist identisch (3). Der Jahresverbrauch unter alleiniger Berücksichtigung der Erhaltungsphase ist in Tabelle 3-10 zusammengefasst und beträgt insgesamt 13 Erhaltungsdosen mit insgesamt 1.560 mg Wirkstoff pro Jahr ($\approx$ 13 Fertigspritzen à 120 mg Wirkstärke).

Inebilizumab

Laut Produktinformation wird Inebilizumab mittels Initial- und Erhaltungsdosen verabreicht. Die empfohlene Initialdosis ist eine intravenöse Infusion von 300 mg (3 Durchstechflaschen mit je 100 mg), gefolgt von einer zweiten intravenösen Infusion von 300 mg zwei Wochen später. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 300 mg als intravenöse Infusion alle sechs Monate. Inebilizumab ist für die langfristige Behandlung bestimmt (4). Der Jahresverbrauch in Tabelle 3-10 wird daher anhand der Erhaltungsdosen berechnet und beträgt 2 Erhaltungsdosen mit insgesamt 600 mg ($\approx$ 6 Durchstechflaschen mit je 100 mg).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ravulizumab (Ultomiris®)	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; eine Durchstechflasche mit 3 mL enthält 300 mg Ravulizumab Eine Durchstechflasche pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 5.266,08 €	5.049,69 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt § 130a SGB V: 5% $\triangleq$ 214,39 €)
	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; eine Durchstechflasche mit 11 mL enthält 1.100 mg Ravulizumab Eine Durchstechflasche pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 19.281,15 €	18.493,04 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt § 130a SGB V: 5% $\triangleq$ 786,11 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Eculizumab (Soliris®)	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, eine Durchstechflasche mit 30 mL enthält 300 mg Eculizumab Eine Durchstechflasche pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 5.877,85 €	5.301,41 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt § 130a SGB V: 12% $\triangleq$ 574,44 €)
Satralizumab (Enspryng®)	120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Eine Fertigspritze pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 8.973,41 €	8.098,53 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt § 130a SGB V: 12% $\triangleq$ 872,88 €)
	120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Drei Fertigspritzen pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 26.804,99 €	24.184,34 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt § 130a SGB V: 12% $\triangleq$ 2.618,65 €)
Inebilizumab (Uplizna®)	100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, jede Durchstechflasche enthält 100 mg Inebilizumab in 10 ml. In einem Karton werden je 3 Durchstechflaschen bereitgestellt (300 mg)	58.270,52 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt § 130a SGB V: 12% $\triangleq$ 6.318,00 €)

	Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 64.590,72 €	
AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) und zur Höhe des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V für die aufgeführten Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe[®] (Stand: 15. März 2023) entnommen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Ravulizumab

Laut Fachinformation von Ravulizumab (Ultomiris[®]) ist das zu bewertende Arzneimittel in zwei verschiedenen Wirkstärken verfügbar. Eine Durchstechflasche enthält entweder 3 mL Ravulizumab mit 300 mg Präparat oder 11 mL Ravulizumab mit 1.100 mg Präparat zur Herstellung einer Infusionslösung (1). Laut Lauer-Taxe[®] beträgt der AVP (brutto) für Ultomiris[®] 5.266,08 Euro für eine Wirkstärke von 300 mg/ 3 mL und 19.281,15 Euro für eine Wirkstärke von 1.100 mg/ 11 mL. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 Euro und dem Herstellerrabatt nach § 130a SGB V von 5 % ergeben sich für Ultomiris[®] Kosten von 5.049,69 Euro für eine Durchstechflasche mit einer Wirkstärke von 300 mg/ 3 mL sowie für eine Durchstechflasche mit einer Wirkstärke von 1.100 mg/ 11 mL 18.493,04 Euro.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Eculizumab

Laut Produktinformation von Eculizumab (Soliris[®]) enthält eine Durchstechflasche mit 30 mL Eculizumab 300 mg Präparat zur Herstellung einer Infusionslösung (2). Dabei ist pro Packung generell jeweils eine Durchstechflasche enthalten. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Soliris[®] beträgt der AVP (brutto) 5.877,85 Euro. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V von 12 % ergeben sich für die zweckmäßige Vergleichstherapie Soliris[®] Kosten von 5.301,41 Euro.

Satralizumab

Laut Produktinformation von Satralizumab (Enspryng[®]) werden zwei Packungsgrößen vertrieben: eine Packung mit einer Fertigspritze und eine Bündelpackung mit drei Fertigspritzen (drei Packungen mit jeweils einer Fertigspritze). Jede Fertigspritze enthält 120 mg Satralizumab in 1 ml. Laut Lauer-Taxe[®] beträgt der AVP (brutto) von Enspryng[®] 8.973,41 Euro für eine Fertigspritze und 26.804,99 Euro für drei Fertigspritzen. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 Euro und dem Herstellerrabatt nach § 130a SGB V von 12 % ergeben sich für die zweckmäßige Vergleichstherapie Enspryng[®] Kosten von 8.098,53 Euro für eine Fertigspritze sowie für drei Fertigspritzen 24.184,34 Euro.

Inebilizumab

Inebilizumab (Uplizna[®]) wird laut Produktinformation in einem Karton mit 3 Durchstechflaschen mit insgesamt 300 mg Inebilizumab bereitgestellt. Jede

Durchstechflasche enthält 100 mg Inebilizumab in 10 ml, mit einer Konzentration von 10 mg/ml zur Herstellung einer Infusionslösung. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Uplizna® beträgt der AVP (brutto) 64.590,72 Euro. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V von 12 % ergeben sich für die zweckmäßige Vergleichstherapie Uplizna® Kosten von 58.270,72 Euro.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1	6,5 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Patienten ^a	(Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)		
		Verabreichungen intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02100)	1	6,5 ^b
		Ambulante Betreuung 2 h (auch für alle mAbs) (EBM-Ziffer 01510)	1	6,5 ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Eculizumab (Soliris [®])	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf ^c	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	1	22,8 – 30,4 ^b
		Verabreichungen intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02100)	1	22,8 – 30,4 ^b
		Ambulante Betreuung 2 h (auch für alle mAbs) (EBM-Ziffer 01510)	1	22,8 – 30,4 ^b
Satralizumab (Enspryng [®])	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten ^d	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen		
Inebilizumab (Uplizna [®])	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^e	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	1	2 ^b
		Verabreichungen intravenöser	1	2 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Infusionen (EBM-Ziffer 02100)		
		Ambulante Betreuung 2 h (auch für alle mAbs) (EBM-Ziffer 01510)	1	2 ^b
		Prämedikation mit einem Antipyretikum, wie z. B. die orale Gabe von 500–1000 mg ^f Paracetamol PZN: 00116694, 16239097	1	2 ^b
		Prämedikation mit Glukokortikoide, wie z. B. i.v. Gabe von Methylprednisolon 80–125 mg PZN: 11729856	1	2 ^b
		Prämedikation mit Antihistaminika, wie z. B. orale Gabe von Diphenhydramin 25–50 mg PZN: 04132483, 02083906	1	2 ^b

a: Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind (1).

b: Die Behandlung sind laut der jeweiligen Fach- bzw. Produktinformation als Dauertherapie indiziert, sofern das Absetzen nicht klinisch angezeigt ist (1-4).

c: Soliris® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD bei Patienten, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen (2).

d: Enspryng® wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die AQP4-seropositiv sind (3).

e: Uplizna® ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit NMOSD indiziert, die AQP4-seropositiv sind (4).

f: Die in der Produktinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 bis 1000 mg zurückgegriffen.

AQP4: Anti-Aquaporin-4; IgG: Immunglobulin-G; i.v.: intravenös; mAbs: monoklonale Antikörper; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; PZN: Pharmazentralnummer.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel: Ravulizumab

Laut Fachinformation muss Ravulizumab zur Herstellung einer Infusionslösung auf eine definierte Endkonzentration von 50 mg/mL verdünnt werden. Anschließend wird die intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 30 bis 55 Minuten (0,5 bis 0,9 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Eculizumab

Laut Produktinformation muss Eculizumab zur Herstellung einer Infusionslösung auf eine definierte Endkonzentration von 5 mg/mL verdünnt werden. Anschließend wird die intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe körpertgewichtsabhängig über einen Mindestzeitraum von 25 bis 45 Minuten gegeben (2).

Satralizumab

Laut Produktinformation von Satralizumab sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig (3).

Inebilizumab

Laut Produktinformation muss Inebilizumab zur Herstellung einer Infusionslösung auf eine definierte Endkonzentration von 1,0 mg/mL verdünnt werden. Des Weiteren sollte eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon 80 bis 125 mg intravenös oder gleichwertig), einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 bis 50 mg oral oder gleichwertig) und einem fiebersenkenden Mittel (z. B. Paracetamol 500 bis 650 mg oral oder gleichwertig) verabreicht werden. Der Patient sollte während und für mindestens eine Stunde nach Beendigung der Infusion auf Infusionsreaktionen hin überwacht werden (4).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		Kosten pro Leistung in Euro
Verabreichungen intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02100)		7,70 €
Ambulante Betreuung 2 h (auch für alle mAbs) (EBM-Ziffer 01510)		50,91 €
Orale Gabe von Antipyretika Paracetamol 500 – 1000 mg (BEN-U-RON® ^{a,b,c} , 20 Tabletten à 500	20 Tabletten à 500 mg PZN: 00116694 Apothekenverkaufspreis (AVP,	0,15 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		Kosten pro Leistung in Euro
mg PZN: 00116694, 10 Tabellen à 1000mg PZN: 16239097)	brutto): 2,60 € Festbetrag (Phase I): 3,47 € Pflichttrabatt der Apotheke: 0,17 € Herstellerrabatt § 130a SGB V auf HAP: 0,26 € Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte: 3,04 €	
	10 Tabellen à 1000 mg PZN: 16239097 Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto): 3,01 € Festbetrag (Phase I): 3,32 € Pflichttrabatt der Apotheke: 0,17 € Herstellerrabatt § 130a SGB V auf HAP: 0,00 € Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte: 3,15 €	0,32 €
i.v. Gabe von Glukokortikoiden Methylprednisolon ^c 80 – 125 mg (Methylprednisolon acis®) PZN: 11729856	250 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto): 11,47 € Pflichttrabatt der Apotheke: 2,00 € Herstellerrabatt § 130a SGB V: 6% $\pm$ 0,69 €) Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte: 21,79 €	21,79 €
Orale Gabe von Antihistaminika Diphenhydramin ^{b,c} 25 – 50 mg (Vivinox Sleep®) PZN: 04132483, 02083906	20 Tabletten à 25 mg PZN: 04132483 Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto): 4,20 € Festbetrag (Phase I): 3,70 € Pflichttrabatt der Apotheke: 0,19 € Herstellerrabatt § 130a SGB V auf HAP: 0,42 € Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte: 3,09 €	0,15 €
	20 Tabletten à 50 mg PZN: 02083906 Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto): 5,22 € Festbetrag (Phase I): 4,38 € Pflichttrabatt der Apotheke: 0,22 € Herstellerrabatt § 130a SGB V auf HAP: 0,52 € Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte: 3,64 €	0,18 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Sonstige GKV-Leistungen	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00 €
a: Die in der Produktinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 bis 1000 mg zurückgegriffen. b: Festbetrag. Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung. c: Die Berechnungen der Kosten erfolgten anhand der in der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2023) gelisteten Preise. AQP4: Anti-Aquaporin-4; IgG: Immunglobulin-G; i.v.: intravenös; mAbs: monoklonale Antikörper; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; PZN: Pharmazentralnummer.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 1. Quartal 2023 (6).

Die Angaben zum Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) und zur Höhe des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V für die aufgeführten Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe® (Stand: 15. März 2023) entnommen. Bei festbetragsgeregelten Produkten wurde entsprechend der Angaben in der Modulvorlage der Festbetrag herangezogen.

Die Kosten der sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Hilfstaxe) mit dem Stand vom 15. Februar 2022 entnommen (7).

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ravulizumab (Ultomiris®)	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^a	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	6,5 ^b x 71,00 € = 461,50 €
		Verabreichungen intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02100)	6,5 ^b x 7,70 € = 50,05 €
		Ambulante Betreuung 2 h (auch für alle mAbs) (EBM-Ziffer 01510)	6,5 ^b x 50,91 € = 330,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Eculizumab (Soliris®)	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf ^c	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	22,8 – 30,4 ^b x 71,00 € = 1.618,80 – 2.158,40 €
		Verabreichungen intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02100)	22,8 – 30,4 ^b x 7,70 € = 175,56 – 234,08 €
		Ambulante Betreuung 2 h (auch für alle mAbs) (EBM-Ziffer 01510)	22,8 – 30,4 ^b x 50,91 € = 1.160,75 – 1.547,66 €
Satralizumab (Enspryng®)	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten ^d	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	
Inebilizumab (Uplizna®)	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^e	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	2 ^b x 71,00 € = 142,00 €
		Verabreichungen intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02100)	2 ^b x 7,70 € = 15,40 €
		Ambulante Betreuung	2 ^b x 50,91 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		2 h (auch für alle mAbs) (EBM-Ziffer 01510)	= 101,82€
		Orale Gabe von Antipyretika Paracetamol 500 – 1000 mg (BEN-U-RON® ^f , 20 Tabletten à 500 mg PZN: 00116694, 10 Tabellen à 1000mg PZN: 16239097)	2 ^b x 0,15 € – 0,32 € = 0,30 € – 0,64 €
		i.v. Gabe von Glukokortikoiden Methylprednisolon 80 – 125 mg (METHYLPREDNISO LON acis®) PZN: 11729856	2 ^b x 21,79 € = 43,58 €
		Orale Gabe von Antihistaminika Diphenhydramin 25 – 50 mg (VIVINOX SLEEP®) PZN: 04132483, 02083906	2 ^b x 0,15 € – 0,18 € = 0,30 € – 0,36 €
a: Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind (1). b: Die Behandlung sind laut der jeweiligen Fach- bzw. Produktinformation als Dauertherapie indiziert, sofern das Absetzen nicht klinisch angezeigt ist (1-4). c: Soliris® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD bei Patienten, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen (2). d: Enspryng® wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die AQP4-seropositiv sind (3). e: Uplizna® ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit NMOSD indiziert, die AQP4-seropositiv sind (4). f: Die in der Produktinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1000 mg zurückgegriffen. AQP4: Anti-Aquaporin-4; IgG: Immunglobulin-G; mAbs: monoklonale Antikörper; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; PZN: Pharmazentralnummer.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelposten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) (8)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab (Ultomiris®)	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^d Körpergewicht: ≥ 40 kg bis < 60 kg	Kosten für 6,5 Behandlungen ^e : 328.229,85 €	380,97 €	461,50 €	329.072,32 €
	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^d Körpergewicht: ≥ 60 kg bis < 100 kg	Kosten für 6,5 Behandlungen ^e : 360.614,28 €	380,97 €	461,50 €	361.456,75 €
	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^d Körpergewicht: ≥ 100 kg	Kosten für 6,5 Behandlungen ^e : 393.437,27 €	380,97 €	461,50 €	394.279,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c
Ecilizumab (Soliris [®])	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf ^f	Kosten für 22,8 – 30,4 Behandlungen ^e : 362.616,44 – 483.488,59 €	1.336,31 – 1.781,74	1.618,8 – 2.158,4 €	365.571,55 – 487.428,73 €
Satralizumab (Enspryng [®])	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten ^g	Kosten für 13,0 Behandlungen ^e : 104.798,81 €	entfällt	entfällt	104.798,81 €
Inebilizumab (Uplizna [®])	Erwachsene AQP4-seropositive NMOSD-Patienten ^h	Kosten für 2,0 Behandlungen ^e : 116.541,44 €	161,40 € – 161,80 €	142,00 €	116.844,84 € – 116.845,24 €

a: Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 1. Quartal 2023 (6).

b: Die Kosten der sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Hilfstaxe) mit dem Stand vom 01.03.2022 entnommen (7).

c: Die Berechnungen der Kosten erfolgten anhand der in der Lauer-Taxe[®] (Stand: 15. März 2023) gelisteten Preise.

d: Ultomiris[®] wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind (1).

e: Die Behandlung wird laut der jeweiligen Fach- bzw. Produktinformation als Dauertherapie indiziert, sofern das Absetzen nicht klinisch angezeigt ist (1-4).

f: Soliris[®] wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD bei Patienten, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen (2).

g: Enspryng[®] wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die AQP4-seropositiv sind (3).

h: Uplizna[®] ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit NMOSD indiziert, die AQP4-seropositiv sind (4).

AQP4: Anti-Aquaporin-4; IgG: Immunglobulin-G; mAbs: monoklonale Antikörper; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ravulizumab (Ultomiris®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind (1).

Grundsätzlich wird Ravulizumab allen identifizierten Patientinnen und Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebiets, wie in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben, zugänglich sein.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation ist bei Überempfindlichkeit gegen Ravulizumab oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten Hilfsstoffe eine Therapie mit Ravulizumab kontraindiziert (1).

Aufgrund des Wirkmechanismus erhöhen Ravulizumab wie auch Eculizumab das Risiko der Patientinnen und Patienten für bestimmte Infektionen wie mit *Neisseria meningitidis* (Meningokokkeninfektion). Zur Verringerung des Infektionsrisikos müssen daher alle Patientinnen und Patienten mindestens zwei Wochen vor der erstmaligen Verabreichung von Ravulizumab gegen Meningokokken geimpft werden, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der Ravulizumab-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als die Risiken einer Infektion. Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit Ravulizumab früher als zwei Wochen nach einer entsprechenden Impfung beginnen, müssen daher bis zwei Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaphylaxe erhalten (1).

Die Therapie mit Ravulizumab sollte daher auch bei Patientinnen und Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden.

In der Studie ALXN1210-NMO-307 wurde keiner der Patientinnen und Patienten aufgrund einer nicht ausgeheilten Infektion mit *Neisseria meningitidis* ausgeschlossen. Lediglich ein Patient wurde ausgeschlossen, da kein ausreichender Impfschutz bzw. Prophylaxe gegen *Neisseria meningitidis* bestand. In einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse von Silva et al. zu den Auswirkungen von Impfungen auf den Verlauf der NMOSD zeigten sich jedoch nur bei einem sehr geringen Anteil der erfassten 377 Patientinnen und Patienten Schübe infolge von Impfungen. Es zeigte sich zudem keine Korrelation mit einer bestimmten Impfung. Daraus

schlossen die Autoren, dass auch für Patienten mit NMSOD keine Kontraindikationen für Impfungen bestehen (9).

Insgesamt ist keine wesentliche Einschränkung der zu erwartenden Versorgungsanteile auf Basis der beschriebenen Kontraindikationen zu erwarten.

Therapieabbrüche

Insgesamt führten in der Studie ALXN1210-NMO-307 bei einem (1,7 %) Patienten drei unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation (Bronchitis, Meningokokken-Enzephalitis und Stenotrophomonas-Infektion) zum Absetzen von Ravulizumab. Bei einem weiteren Patienten der Ravulizumab-Gruppe trat ebenfalls eine Meningokokken-Infektion auf, diese wurde umgehend behandelt, der Patient erholte sich ohne Folgeerscheinungen und musste nicht von der Studie ausgeschlossen werden. Todesfälle sind in der Studie nicht vorgekommen.

Auf Basis dieser Ergebnisse wird eine niedrige Therapieabbruchrate für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab ohne relevante Auswirkungen auf den zu erwartenden Versorgungsanteil erwartet.

Versorgungsbereich

Ravulizumab muss von medizinischem Fachpersonal und unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NMOSD erfahrenen Arztes verabreicht werden (1). Die Behandlung mit Ravulizumab ist auf Basis der vorliegenden Informationen sowohl im stationären als auch ambulanten Versorgungsbereich zu erwarten.

Aktuelle Versorgungssituation

In der aktuellen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird im Falle der AQP4-seropositiven NMOSD zu einem raschen Therapiebeginn in Erstlinie mit Eculizumab, Inebilizumab, Satralizumab oder im Off-Label-Use mit Rituximab geraten (10). In die Therapieentscheidung sollen Faktoren, wie das Alter, Art der Applikation/Therapieadhärenz, Begleiterkrankungen, Familienplanung, Impfwillen/Notwendigkeit von Impfungen, Langzeiterfahrungen, Wunsch der Patientinnen und Patienten, sozioökonomische Aspekte, Verträglichkeit und Nebenwirkungen, Vorthérapien, Wirkeintritt und Wirkdauer und Wirkmechanismus mit einfließen. NMOSD-Patientinnen und -Patienten, die einen stabilen Erkrankungsverlauf und gute Verträglichkeit unter einer nicht zugelassenen Therapie aufweisen, sollten nicht umgestellt werden.

In der Patientenpräferenzstudie ALXN1210-PNH-302s mit erwachsenen PNH-Patientinnen und -Patienten konnte gezeigt werden, dass 93 % der Patientinnen und Patienten Ravulizumab gegenüber Eculizumab bevorzugten. Diese Patientinnen und Patienten empfanden die Therapie mit Ravulizumab im Hinblick auf die verringerte Infusionshäufigkeit und die damit verbundenen Erleichterungen im Alltag als eine deutliche Verbesserung (11).

Eine entsprechende Präferenz ist auch im vorliegenden Anwendungsgebiet NMOSD zu erwarten, sodass Ravulizumab in der Behandlung von NMOSD Eculizumab als Komplementinhibitor ablösen wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es wird keine Veränderung der Jahrestherapiekosten aufgrund der oben genannten Versorgungsanteile erwartet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die im Abschnitt 3.3 gemachten Angaben wurden im Wesentlichen der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab und den Produktinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapien der Therapie nach ärztlicher Maßgabe entnommen (1-4, 12). Die angegebenen Kosten für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab sowie der Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ wurden auf Basis der in der Lauer-Steuer[®] (Stand: 15. März 2023) verfügbaren Daten berechnet. Die angegebenen Kosten für die Therapie mit Ravulizumab wurden auf Basis der aktuellen Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung und der gesetzlichen Rabattregelungen kalkuliert. Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem EBM der KBV mit dem Stand vom 1. Quartal 2023 (6). Die Kosten der sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Hilfssteuer) mit dem Stand vom 01.03.2022 entnommen (7).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Pharmaceuticals Inc. Ultomiris - Fachinformation. Stand: Mai 2023.
2. European Medicines Agency. Soliris (Eculizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 18.04.2023.
3. European Medicines Agency. Enspryng (Satralizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 30.06.2021.
4. European Medicines Agency. Uplizna (Inebilizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 30.11.2022.
5. Destatis Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen Stand: 13. Oktober 2022. 2022.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2023. 2023.
7. Spitzenverband Bund der Krankenkassen. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Stand: 1. März 2022. 2022.
8. Alexion Pharma Germany GmbH. Daten und Berechnung zu den Kosten der Therapie für die GKV, Excel. 2023.
9. Silva PBR, Silva GD. Risk and characteristics of attacks occurring after vaccination in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2023;75:104741.
10. Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2023.
11. Kaiser K YS, Webster K, Peipert JD, Cella D, Shaunfield S. Präferenzstudie ALXN1210-PNH-302s: Patient and Health Care Provider Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - Final Report. Northwestern University Center for Outcomes Research and Education (NUCORE). 2019.
12. European Medicines Agency. MabThera (Rituximab) EPAR Produktinformation. Stand: 22.03.2023.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ravulizumab ist die Beachtung des zugelassenen Anwendungsgebietes, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation (1).

Ravulizumab (Ultomiris®) unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Anforderungen an die Diagnostik

Es liegen keine gesonderten Anforderungen an die Diagnostik vor.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Ravulizumab muss von medizinischem Fachpersonal und unter Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, Nierenerkrankungen, neuromuskulären, oder neuroinflammatorischen Erkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Patienten mit NMOSD

Das empfohlene Dosierungsschema besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten, wie in Tabelle 3-17 dargestellt. Bei erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) müssen die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von acht Wochen verabreicht werden, beginnend zwei Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.

Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um ± 7 Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab), die darauffolgende Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Körpergewichts-basiertes Dosierungsschema für Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg

Körpergewicht	Initialdosis	Erhaltungsdosis ^a	Dosierungsintervall
≥ 40 bis < 60 kg	2.400 mg	3.000 mg	Alle 8 Wochen
≥ 60 bis < 100 kg	2.700 mg	3.300 mg	Alle 8 Wochen
≥ 100 kg	3.000 mg	3.600 mg	Alle 8 Wochen
a: Die erste Erhaltungsdosis wird zwei Wochen nach der Initialdosis gegeben.			

Anweisungen zur Einleitung der Behandlung bei Patienten, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden sind oder die von Eculizumab oder der subkutanen Darreichungsform von Ravulizumab Injektionslösung umgestellt werden, sind in Tabelle 3-18 aufgeführt.

Tabelle 3-18: Anweisungen zur Einleitung der Behandlung mit Ravulizumab

Population	Körpergewichts-basierte intravenöse Initialdosis von Ravulizumab	Zeitpunkt der ersten körpergewichts-basierten intravenösen Erhaltungsdosis von Ravulizumab
Derzeit nicht mit Ravulizumab oder Eculizumab behandelt	Zu Beginn der Behandlung	2 Wochen nach der intravenösen Initialdosis von Ravulizumab
Derzeit nicht mit Eculizumab behandelt	Zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Eculizumab Dosis	2 Wochen nach der intravenösen Initialdosis von Ravulizumab
Derzeit mit der subkutanen Darreichungsform von Ravulizumab behandelt ^a	Nicht zutreffend	1 Woche nach der letzten subkutanen Erhaltungsdosis von Ravulizumab
a: nur erwachsene Patienten mit PNH oder aHUS.		

Ergänzungsdosis nach Plasmaaustausch (PE), Plasmapherese (PP) oder intravenösem Immunglobulin (IVIg)

Plasmaaustausch (PE), Plasmapherese (PP) und intravenöses Immunglobulin (IVIg) senken nachweislich die Ravulizumab-Serumspiegel. Bei Behandlungen wie PE, PP oder IVIg ist eine zusätzliche Dosis Ravulizumab erforderlich (siehe Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Ergänzungsdosis Ravulizumab nach PP, PE oder IVIg

Körpergewicht	Zuletzt gegebene Ravulizumab Dosis	Ergänzungsdosis nach jedem PE oder jeder PP	Ergänzungsdosis nach Abschluss eines IVIg-Behandlungszyklus
≥ 40 bis < 60 kg	2.400 mg	1.200 mg	600 mg
	3.000 mg	1.500 mg	
≥ 60 bis < 100 kg	2.700 mg	1.500 mg	600 mg
	3.300 mg	1.800 mg	
≥ 100 kg	3.000 mg	1.500 mg	600 mg
	3.600 mg	1.800 mg	
Zeitpunkt der Ergänzungsdosis Ravulizumab		Innerhalb von 4 Stunden nach jedem PE oder jeder PP	Innerhalb von 4 Stunden nach Abschluss eines IVIg-Behandlungszyklus
IVIg: intravenöse Immunglobulin; kg: Kilogramm; PE: Plasmaaustausch; PP: Plasmapherese			

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Bei Patienten mit NMOSD im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Hinweise vor, dass bei der Behandlung von geriatrischen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen notwendig sind. Es liegen jedoch nur begrenzte Erfahrungen zu Ravulizumab bei älteren Patienten mit NMOSD in klinischen Studien vor.

Nierenfunktionsbeeinträchtigungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsbeeinträchtigung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht; allerdings legen pharmakokinetischen Daten nahe, dass bei Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion. Dieses Arzneimittel muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden und ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion zu verabreichen.

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit Ultomiris 300 mg/3 ml oder 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemischt werden.

Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 3-ml- und 11-ml Durchstechflaschen (100 mg/ml) angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml verdünnt werden. Nach der Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 10 bis 75 Minuten (0,17 bis 1,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben (siehe Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21).

Tabelle 3-20: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht ^a	Initialdosis	Mindestdauer der Infusionen Minuten (Stunden)	Erhaltungsdosis	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)
≥ 40 bis < 60 kg	2.400 mg	45 (0,8)	3.000 mg	55 (0,9)
≥ 60 bis < 100 kg	2.700 mg	35 (0,6)	3.300 mg	40 (0,7)
≥ 100 kg	3.000 mg	25 (0,4)	3.600 mg	30 (0,5)
a: Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.				

Tabelle 3-21: Infusionsrate für Ergänzungsdosen von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht ^a	Ergänzungsdosis	Mindestdauer der Infusion (Stunden)
≥ 40 bis < 60 kg	600 mg	15 (0,25)
	1.200 mg	25 (0,42)
	1.500 mg	30 (0,5)
≥ 60 bis < 100 kg	600 mg	35 (0,6)
	1.500 mg	22 (0,36)
	1.800 mg	25 (0,42)
≥ 100 kg	600 mg	10 (0,17)
	1.500 mg	15 (0,25)
	1.800 mg	17 (0,28)
a: Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.		

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 30-ml-Durchstechflaschen (10 mg/ml) angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Nach der Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 22 bis 194 Minuten (0,4 bis 3,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben (siehe Tabelle 3-22 und Tabelle 3-23).

Tabelle 3-22: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris 300 mg/ 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht ^a	Initialdosis	Mindestdauer der Infusionen Minuten (Stunden)	Erhaltungsdosis	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)
≥ 40 bis < 60 kg	2.400 mg	114 (1,9)	3.000 mg	140 (2,3)
≥ 60 bis < 100 kg	2.700 mg	102 (1,7)	3.300 mg	120 (2,0)
≥ 100 kg	3.000 mg	108 (1,8)	3.600 mg	132 (2,2)
a: Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.				

Tabelle 3-23: Infusionsrate für Ergänzungsdosen von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht ^a	Ergänzungsdosis	Mindestdauer der Infusion (Stunden)
≥ 40 bis < 60 kg	600 mg	30 (0,5)
	1.200 mg	60 (1,0)
	1.500 mg	72 (1,2)
≥ 60 bis < 100 kg	600 mg	23 (0,4)
	1.500 mg	60 (1,0)
	1.800 mg	65 (1,1)
≥ 100 kg	600 mg	22 (0,4)
	1.500 mg	60 (1,0)
	1.800 mg	65 (1,1)
a: Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.		

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn.
- Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis zu zwei Wochen nach der Impfung.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Rückverfolgbarkeit**

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Schwere Meningokokkeninfektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht Ravulizumab die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion/-Sepsis (*Neisseria meningitidis*). Eine Meningokokkenerkrankung kann durch jedwede Serogruppe auftreten. Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden. Patienten, bei denen eine Meningokokkenimpfung zu Beginn der Behandlung mit Ravulizumab weniger als zwei Wochen zurückliegt, müssen bis zwei Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaphylaxe erhalten. Zur Vorbeugung gegen die häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen werden, sofern verfügbar, Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W135 und B empfohlen. Die Patienten müssen gemäß den geltenden nationalen Impfrichtlinien geimpft oder nachgeimpft werden. Wird der Patient von einer Eculizumab-Behandlung umgestellt, sollte der Arzt überprüfen, dass gemäß den nationalen Impfempfehlungen ein ausreichender Impfschutz gegen Meningokokken besteht. Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Bei Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden, wurde über schwere Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Bei Patienten, die mit anderen terminalen Komplementinhibitoren behandelt wurden, wurde über schwere oder tödliche Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Alle Patienten sollten auf Frühzeichen von Meningokokkeninfektion und -Sepsis überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome informiert werden und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben. Ärzte sollten den Patienten die Patienten-Informationsbroschüre und die Patientenkarte aushändigen.

Immunisierung

Vor dem Beginn der Therapie mit Ravulizumab wird empfohlen, dass Patienten mit Impfungen entsprechend den aktuellen Impfrichtlinien beginnen. Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen die Anzeichen und Symptome ihrer Grunderkrankung verstärken. Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden. Patienten unter 18 Jahren müssen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokkeninfektionen geimpft werden, wobei die nationalen Impfempfehlungen für jede Altersgruppe streng eingehalten werden müssen.

Sonstige systemische Infektionen

Die Therapie mit Ravulizumab sollte bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden. Ravulizumab hemmt die terminale Komplementaktivierung, daher kann es bei den Patienten zu einer erhöhten Anfälligkeit für durch *Neisseria*-Spezies und bekapselte Bakterien verursachte Infektionen kommen. Es wurden schwerwiegende Infektionen durch *Neisseria*-Spezies (außer *Neisseria meningitidis*) beobachtet, einschließlich disseminierte Gonokokken-Infektionen.

Den Patienten sollten Informationen aus der Packungsbeilage bereitgestellt werden, um ihr Bewusstsein für mögliche schwere Infektionen und deren Anzeichen und Symptome zu schärfen. Ärzte sollten Patienten in Hinblick auf die Prävention von Gonorrhö beraten.

Infusionsbedingte Reaktionen

Die Verabreichung von Ravulizumab kann zu systemischen infusionsbedingten Reaktionen sowie zu allergischen Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie führen.

Im Falle einer systemischen infusionsbedingten Reaktion, wenn Anzeichen einer kardiovaskulären Instabilität oder einer Beeinträchtigung der Atmung auftreten, sollte die Verabreichung von Ravulizumab unterbrochen und geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Behandlungsabbruch bei NMOSD

Da es sich bei NMOSD um eine chronische Erkrankung handelt, sollten Patienten, die von einer Behandlung mit Ravulizumab profitieren und die Behandlung abbrechen, auf Symptome einer NMOSD-Schubaktivität überwacht werden. Wenn nach dem Absetzen Symptome einer NMOSD-Schubaktivität auftreten, ist eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Ravulizumab in Betracht zu ziehen.

Natriumgehalt

Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) enthält die Höchstdosis dieses Arzneimittels 0,18 g Natrium pro 72 ml, entsprechend 9,1 % der von der

WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) enthält die Höchstdosis dieses Arzneimittels 2,65 g Natrium pro 720 ml, entsprechend 133 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der potenziellen Hemmwirkung von Ravulizumab auf die komplementabhängige Zytotoxizität von Rituximab kann Ravulizumab die erwarteten pharmakodynamischen Wirkungen von Rituximab mindern. Siehe Hinweise im Falle einer gleichzeitigen PE-, PP- oder IVIg-Behandlung.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während und bis zu acht Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ravulizumab bei Schwangeren vor. Es wurden keine nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien mit Ravulizumab durchgeführt. Es wurden reproduktionstoxikologische Studien an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 durchgeführt, in denen die Auswirkung der C5-Blockade auf das Reproduktionssystem bewertet wurde. In diesen Studien wurden keine spezifischen Testprodukt-bezogenen Reproduktionstoxizitäten nachgewiesen. Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazentaschranke und demzufolge kann Ravulizumab potentiell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Bei Schwangeren kann die Anwendung von Ravulizumab nach einer Nutzen-Risiko-Analyse in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ravulizumab in die Muttermilch übergeht. Bei an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 durchgeführten nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien wurden an Jungtieren keine unerwünschten Wirkungen festgestellt, die auf die Aufnahme von Milch von behandelten Muttertieren zurückzuführen wären.

Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Da viele Arzneimittel und Immunglobuline in die menschliche Muttermilch übergehen und bei gestillten Säuglingen das Potenzial für schwerwiegende unerwünschte Reaktionen besteht, sollte das Stillen während und bis acht Monate nach der Behandlung mit Ravulizumab unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen nicht-klinischen Studien zur Fertilität mit Ravulizumab durchgeführt.

Bei an Mäusen mithilfe eines murinen Surrogatmoleküls (BB5.1) durchgeführten nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität der behandelten Weibchen bzw. Männchen festgestellt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ultomiris hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (mit der Häufigkeitsangabe sehr häufig) von Ravulizumab (intravenöse Darreichungsform) sind Kopfschmerz, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und Diarrhoe. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Meningokokkeninfektion einschließlich Meningokokken-Sepsis und Meningokokken-Enzephalitis.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien sowie aus Beobachtungen nach Markteinführung aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-24: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/10000, < 1/10$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis	Harnwegsinfektion	Meningokokkeninfektion ^a , Gonokokkeninfektion ^b
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	Anaphylaktische Reaktion ^c , Überempfindlichkeit ^d
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindelgefühl	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Erbrechen, abdominaler Schmerz, Übelkeit, Dyspepsie	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	Urtikaria, Pruritus, Ausschlag	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankheiten	-	Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	Pyrexie, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Fatigue	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikation	-	Infusionsbedingte Reaktion	-

a: Meningokokkeninfektion umfasst die folgende Gruppe von bevorzugten Begriffen (engl. Preferred Terms, PT): Meningokokkeninfektion, Meningokokken-Sepsis und Meningokokken-Enzephalitis.
b: Gonokokkeninfektion umfasst disseminierte Gonokokkeninfektion.
c: Schätzungen auf der Grundlage von Erfahrungen nach der Markteinführung.
d: Überempfindlichkeit ist ein Sammelbegriff für den PT Arzneimittelüberempfindlichkeit mit verbundener Kausalität und den PT Überempfindlichkeit.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Meningokokkeninfektion/-Sepsis/-Enzephalitis

Die Impfung verringert das Risiko von Meningokokkeninfektionen, schließt dieses jedoch nicht vollständig aus. In klinischen Studien entwickelten $< 1\%$ der Patienten während der Behandlung mit Ravulizumab schwere Meningokokkeninfektionen; alle waren erwachsene Patienten mit PNH oder NMOSD, die geimpft waren. Beachten Sie den Abschnitt 4.4. bzgl. Informationen zur Vorbeugung und zur Behandlung bei Verdacht auf Meningokokkeninfektion. Bei mit Ravulizumab behandelten Patienten zeigten sich Meningokokkeninfektionen als Meningokokken-Sepsis und Meningokokken-Enzephalitis. Die

Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion sowie über den Bedarf einer unverzüglichen ärztlichen Behandlung informiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien traten infusionsbedingte Reaktionen häufig auf ($\geq 1\%$). Diese Ereignisse waren leicht bis mittelschwer und vorübergehend. Sie umfassten Rückenschmerzen, abdominelle Schmerzen, Muskelspasmen, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg, Rigor, Gliederbeschwerden, Arzneimittelüberempfindlichkeit (allergische Reaktion), Dysgeusie (schlechter Geschmack) und Schläfrigkeit. Diese Reaktionen erforderten kein Absetzen von Ravulizumab.

Immunogenität

In Studien mit erwachsenen PNH-Patienten (N = 475), in einer Studie mit pädiatrischen Patienten mit PNH (N = 13), in Studien bei aHUS (N = 89), in einer Studie bei gMG (N = 86) und in einer Studie bei NMOSD (N = 58) wurde im Zusammenhang mit Ravulizumab über 2 Fälle (0,3 %) mit Bildung von therapiebedingten Anti-Drug-Antikörpern berichtet (1 erwachsener PNH-Patient und 1 erwachsener aHUS-Patient). Diese Anti-Drug-Antikörper waren vorübergehend und niedrig-titrig und korrelierten nicht mit dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen.

Überdosierung

Bei Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, muss die Infusion sofort unterbrochen werden und eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen erfolgen sowie eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Pharmazeutische Angaben

Liste der sonstigen Bestandteile

Die Liste der sonstigen Bestandteile von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Polysorbat 80, Arginin, Saccharose und Wasser für Injektionszwecke.

Die Liste der sonstigen Bestandteile von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Bei der Verdünnung sollte als Verdünnungsmittel nur Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) verwendet werden.

Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit für von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 18 Monate.

Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass das verdünnte Arzneimittel bis zu 24 Stunden bei 2°C – 8°C und bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur chemisch und physikalisch stabil ist.

Die Dauer der Haltbarkeit von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 30 Monate.

Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass das verdünnte Arzneimittel bis zu 24 Stunden bei 2°C – 8°C und bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur chemisch und physikalisch stabil ist.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel ist im Kühlschrank zu lagern (2°C – 8°C) und darf nicht eingefroren werden. Ultomiris ist zudem in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Anhang II des EPAR handelt es sich bei Ravulizumab um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (2).

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risiko-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sich vor der Markteinführung von Ultomiris mit den zuständigen nationalen Behörden der einzelnen Mitgliedsstaaten über Inhalt und Format des Programms hinsichtlich Schulung und eines kontrollierten Arzneimittel-Vertriebes – einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und andere Aspekte des Programms – abzustimmen.

Das Programm hinsichtlich Schulung und eines kontrollierten Arzneimittel-Vertriebes zielt auf die Schulung und Anleitung von Ärzten/Patienten in Hinblick auf Erkennung engmaschiger Überwachung und/oder ein ordnungsgemäßes Management von ausgewählten Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit Ultomiris.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem einzelnen Mitgliedsstaat, in dem Ultomiris vermarktet wird, alle Ärzte und Patienten, die Ultomiris voraussichtlich verschreiben, ausgeben und anwenden, Zugang zu folgenden über Fachverbände vertriebene Schulungsmaterialien haben bzw. diese erhalten:

- Schulungsmaterialien für Ärzte;
- Informationspakete für Patienten.

Die Schulungsmaterialien für Ärzte müssen enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels;
- Eine Richtlinie für Ärzte.

Die Richtlinie für Ärzte muss folgende Schlüsselemente enthalten:

- Information über folgende Risiken: Meningokokken-Infektionen, schwere Hämolyse nach Absetzen des Medikaments bei PNH-Patienten, schwere TMA-Komplikationen bei aHUS-Patienten nach Absetzen von Ravulizumab, Immunogenität, schwere Infektionen, maligne Erkrankungen und hämatologische Anomalien bei PNH-Patienten, Anwendung bei Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit.
- Die Behandlung mit Ravulizumab erhöht das Risiko für Infektionen durch *N. meningitidis*.
- Alle Patienten müssen auf Anzeichen für Meningitis überwacht werden.
- Die Notwendigkeit einer Impfung von Patienten gegen *N. meningitidis* zwei Wochen vor Behandlungsbeginn mit Ravulizumab und/oder einer Antibiotikaphylaxe.
- Das Risiko einer Immunogenität und Ratschläge zur Überwachung nach der Infusion.
- Das Risiko einer Entwicklung von Antikörpern gegen Ravulizumab.
- Es liegen keine klinischen Daten zur Exposition während der Schwangerschaft vor. Ravulizumab sollte Schwangeren nur gegeben werden, wenn es eindeutig erforderlich ist. Die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen während der Behandlung und bis zu acht Monate danach. Während der Behandlung und bis zu acht Monate danach darf nicht gestillt werden.
- Risiko für eine schwere Hämolyse nach Absetzen von Ravulizumab und bei einer Verzögerung bei der Verabreichung, die damit verbundenen Kriterien, die erforderliche Überwachung nach der Behandlung und Empfehlungen für das Management (nur PNH).
- Die Notwendigkeit, die Patienten zu informieren und sicherzustellen, dass diese die Informationen verstanden haben:
 - Das Risiko einer Behandlung mit Ravulizumab (einschließlich der potenziellen Risiken für Malignome und hämatologische Anomalien bei PNH-Patienten und schwere Infektionen);
 - Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion und welche Maßnahmen zu ergreifen sind;

- Die Richtlinien für Patienten und deren Inhalt;
- Die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer mit sich zu führen und jedem medizinischen Fachpersonal mitzuteilen, dass er/sie mit Ravulizumab behandelt wird;
- Die Notwendigkeit von Impfungen/einer Antibiotikaphylaxe vor der Behandlung.

Das Informationspaket für Patienten muss enthalten:

- Packungsbeilage;
- Eine Richtlinie für Patienten;
- Eine Patientenkarte.

Die Richtlinie für Patienten muss die folgenden Schlüsselinformationen enthalten:

- Information über folgende Risiken: Meningokokken-Infektionen, Immunogenität, schwere Infektionen, Anwendung bei Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit.
- Die Behandlung mit Ravulizumab erhöht das Risiko für Infektionen durch *N. meningitidis*.
- Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion und die Notwendigkeit, dringend einen Arzt zu konsultieren.
- Die Patientenkarte und die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer mit sich zu führen und jedem behandelnden medizinischen Fachpersonal mitzuteilen, dass er/sie mit Ravulizumab behandelt wird.
- Die Notwendigkeit einer Meningokokken-Impfung vor der Behandlung und/oder einer Antibiotikaphylaxe.
- Das Risiko einer Immunogenität mit Ravulizumab, einschließlich Anaphylaxie, und die Notwendigkeit der klinischen Überwachung nach der Infusion.
- Die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen während der Behandlung und bis zu acht Monate danach, und dass während der Behandlung und bis zu acht Monate danach nicht gestillt werden darf.

Die Patientenkarte muss folgende Schlüsselinformationen enthalten:

- Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion;

- Der Warnhinweis, sich unmittelbar in medizinische Behandlung zu begeben, wenn genannte Anzeichen und Symptome auftreten;
- Information, dass der Patient Ravulizumab erhält;
- Kontaktdaten, unter denen medizinisches Fachpersonal weitere Informationen erhält;
- Die Patientenkarte sollte bis acht Monate nach der letzten Dosis Ravulizumab aufbewahrt werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss jährlich Erinnerungsschreiben an die behandelnden Ärzte oder bestellenden Apotheker verschicken, damit diese die Notwendigkeit einer (Nach-)Impfung gegen *Neisseria meningitidis* ihrer mit Ravulizumab behandelten Patienten überprüfen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem einzelnen Mitgliedstaat, in dem Ultomiris vermarktet wird, ein System für einen kontrollierten Arzneimittel-Vertrieb etabliert ist, das über das Maß von routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung hinaus geht. Vor der Ausgabe des Produktes müssen folgende Anforderungen erfüllt sein:

- Vorlage einer schriftlichen Bestätigung über die Impfung des Patienten gegen alle vorhandenen Meningokokken-Serotypen von *N. meningitidis* und/oder einer prophylaktischen Antibiotikabehandlung entsprechend der nationalen Impfleitlinie.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu Risiken und Maßnahmen zur Risikominimierung entstammen dem Risk-Management-Plan (3).

Wichtige Risiken und fehlende Informationen

Wichtige Risiken von Ravulizumab sind solche Risiken, die spezielle Risikomanagement Maßnahmen erforderlich machen, um das Risiko zur sicheren Anwendung weiter zu untersuchen oder zu minimieren (siehe Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26). Wichtige Risiken können identifizierte oder potenzielle Risiken sein. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für

die es einen ausreichenden Nachweis eines Zusammenhangs mit der Anwendung von Ravulizumab gibt. Potenzielle Risiken sind Bedenken, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels auf Basis verfügbarer Daten möglich erscheint, dieser Zusammenhang jedoch nicht endgültig hergestellt ist und einer weiterführenden Evaluation bedarf. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die aktuell fehlen und noch gesammelt werden müssen (z.B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels) (siehe Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26).

Tabelle 3-25: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Meningokokkeninfektion
Wichtige potenzielle Risiken	Immunogenität Schwerwiegende Infektionen
Fehlende Informationen	Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Identifizierte Risiken: Meningokokkeninfektion	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dieses wichtige identifizierte Risiko basiert auf dem Wirkmechanismus von Ravulizumab, Befunden aus dem klinischen Entwicklungsprogramm für Ravulizumab und der Langzeiterfahrung mit Eculizumab (Soliris®). Der Zusammenhang zwischen Zuständen eines terminalen Komplement-Komponenten-Mangels und (schwerwiegenden) durch <i>N. meningitidis</i> verursachten Infektionen ist sicher etabliert und anhand von wissenschaftlicher Literatur nachgewiesen
Risikofaktoren und Risikogruppen	Hauptrisikofaktoren für diese Infektionen beinhalten: • Genetischer Mangel oder therapeutische Inhibition vom terminalen Komplement • Keine kommerzielle Verfügbarkeit von Impfstoffen gegen bestimmte Meningokokken-Serotypen • (Teilweise) Resistenz eines Meningokokken-Stamms gegen prophylaktische Antibiotika • Fachkräfte, die in einem Umfeld mit größerem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen tätig sind • Wissenschaftliches, industrielles und klinisches Laborpersonal, welches routinemäßig <i>N. meningitidis</i> ausgesetzt ist • Militärisches Personal während der Rekrutenausbildung (militärisches Personal kann einem erhöhten Risiko für eine Meningokokkeninfektion ausgesetzt sein, wenn es in unmittelbarer Nähe untergebracht ist) • Arbeiter in Kindertagesstätten • Leben auf einem universitären Campus

	Reisen in endemische Gebiete für Meningokokken-Meningitis (z.B. Indien, subsaharisches Afrika, Pilgerreise nach Saudi-Arabien für die Hajj)
Maßnahmen zur Risikominimierung	<i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i> - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 - Packungsbeilage, Abschnitte 2 und 4 Empfehlungen für Impfungen/Antibiotika-Prophylaxe in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage Anzeichen und Symptome von Meningokokkeninfektionen, die in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage aufgelistet sind Eingeschränkte ärztliche Verschreibung Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Schulungsmaterialien - NMOSD-Leitfaden für Ärzte - NMOSD-Informationsbroschüre für Patienten - Patientenkarte Kontrollierte Abgabe Erinnerung zur Auffrischungsimpfung
Potenzielles Risiko: Immunogenität	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dieses potenzielle Risiko basiert auf dem bekannten Potenzial aller Arzneimittel und auf dem Klasseneffekt aller therapeutischer Proteine, einschließlich monoklonaler Antikörper.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Für die Entwicklung von Immunogenität wurden bislang keine spezifischen Risikofaktoren identifiziert.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4 <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Schulungsmaterialien NMOSD-Leitfaden für Ärzte NMOSD-Informationsbroschüre für Patienten
Potenzielles Risiko: Schwerwiegende Infektionen	
Evidenz für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dieses Risiko beruht auf dem Wirkungsmechanismus von Ravulizumab und der Erfahrung mit der Anwendung von Soliris® (Eculizumab). Da die Relevanz von schweren Infektionen für die Therapie mit Ravulizumab nicht in klinischen Studien bestätigt wurde, bleibt dies ein potenzielles Risiko
Risikofaktoren und Risikogruppen	Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten (z. B. langfristige Verwendung von Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva bei Patienten mit NMOSD).
Maßnahmen zur Risikominimierung	<i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8

	Packungsbeilage Abschnitte 2, 3 und 4 Empfehlungen für die Impfung von pädiatrischen Patienten gegen <i>Haemophilus influenzae</i> und Pneumokokken in Abschnitt 4.4 und Packungsbeilage Abschnitt 2. <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Schulungsmaterialien NMOSD-Leitfaden für Ärzte NMOSD-Informationsbroschüre für Patienten
Fehlende Informationen: Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<i>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitte 2 Empfehlungen zur Verhütung in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</i> Schulungsmaterialien NMOSD-Leitfaden für Ärzte NMOSD-Informationsbroschüre für Patienten

Entwicklungsplan nach Zulassung

Es gibt keine weiteren Studien, die Bedingungen der Zulassung oder spezifische Auflagen für Ravulizumab sind.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 gemachten Angaben wurden der Fachinformation (1), dem Risk-Management-Plan entnommen (3) und Anhang IIC wurde dem aktuell verfügbaren EPAR (22.03.2022) entnommen (2). Dieser Abschnitt des EPAR wird mit der aktualisierten Version zur Zulassung von Ravulizumab im Anwendungsgebiet NMOSD voraussichtlich nicht geändert.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Pharmaceuticals Inc. Ultomiris - Fachinformation. Stand: Mai 2023.
2. European Medicines Agency. Ultomiris (Ravulizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 22.03.2023.
3. European Medicines Agency. Ultomiris® EPAR-Risk management plan summary. Stand: 02.08.2022.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Vorbereitung der Infusionslösung und intravenöse Infusion	Nur zur intravenösen Infusion. Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nicht zur subkutanen Verabreichung bestimmt. Dieses Arzneimittel muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden und ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion zu verabreichen. Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit Ultomiris 300 mg/3 ml oder 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemischt werden. Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 3-ml- und 11-ml-Durchstechflaschen	Ja

		(100 mg/ml) angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml verdünnt werden. Nach der Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 10 bis 75 Minuten (0,17 bis 1,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben. Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 30-ml-Durchstechflaschen (10 mg/ml) angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Nach der Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 22 bis 194 Minuten (0,4 bis 3,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben. (Fachinformation, Abschnitt 4.2)	
2	Rückverfolgbarkeit des Arzneimittels	Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden. (Fachinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
3	Impfung und antibiotische Prophylaxe gegen schwere Meningokokkeninfektionen	Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden. Patienten, bei denen eine Meningokokkenimpfung zu Beginn der Behandlung mit Ravulizumab weniger als zwei Wochen zurückliegt, müssen bis zwei Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Zur Vorbeugung gegen die häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen werden, sofernverfügbar, Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W135 und B empfohlen. Die Patienten müssen gemäß den geltenden nationalen Impfrichtlinien geimpft oder	Ja

		nachgeimpft werden. Wird der Patient von einer Eculizumab-Behandlung umgestellt, sollte der Arzt überprüfen, dass gemäß den nationalen Impfempfehlungen ein ausreichender Impfschutz gegen Meningokokken besteht. Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Bei Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden, wurde über schwere Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Bei Patienten, die mit anderen terminalen Komplementinhibitoren behandelt wurden, wurde über schwere oder tödliche Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Alle Patienten sollten auf Frühzeichen von Meningokokkeninfektion und -Sepsis überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome informiert werden und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben. Ärzte sollten den Patienten die Patienten- Informationsbroschüre und die Patientenkarte aushändigen. (Fachinformation, Abschnitt 4.4)	
4	Aufrechterhaltung des vollständigen Impfstatus	Vor dem Beginn der Therapie mit Ravulizumab wird empfohlen, dass Patienten mit Impfungen entsprechend den aktuellen Impfrichtlinien beginnen. (Fachinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
5	Überwachung nach Impfung	Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen die Anzeichen und Symptome ihrer Grunderkrankung verstärken. Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden. (Fachinformation, Abschnitt 4.4)	Ja

6	Umgang mit Infusionsreaktionen	Im Falle einer systemischen infusionsbedingten Reaktion, wenn Anzeichen einer kardiovaskulären Instabilität oder einer Beeinträchtigung der Atmung auftreten, sollte die Verabreichung von Ravulizumab unterbrochen und geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. (Fachinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
---	--------------------------------	--	----

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation entspricht Mai 2023 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Ravulizumab zu seiner Anwendung angeführt sind, sind im EMB abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand 2023/Q1 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend

nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen

1. Alexion Pharmaceuticals Inc. Ultomiris - Fachinformation. Stand: Mai 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2023. 2023.